

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



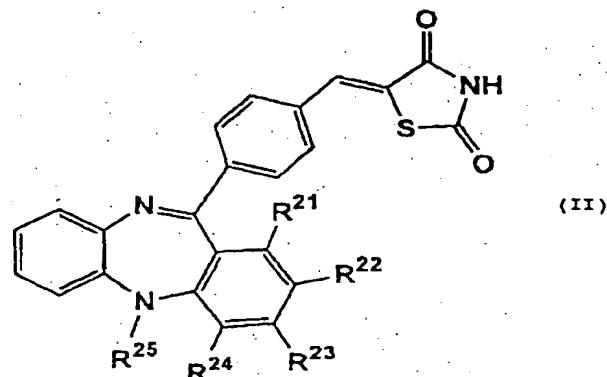
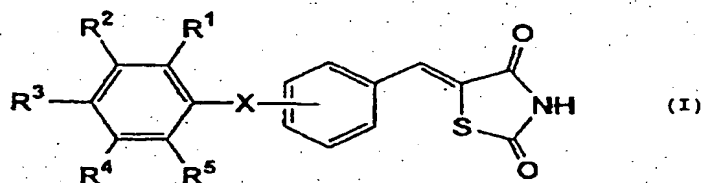
|  |           |  |
|--|-----------|--|
| (51) 国際特許分類<br><b>C07D 277/34, 417/10, A61K 31/425, 31/55</b>  | <b>A1</b> | (11) 国際公開番号<br><b>WO99/24415</b>   |
|  |           | (43) 国際公開日<br>1999年5月20日(20.05.99)   |
| (21) 国際出願番号<br>PCT/JP98/05091<br>(22) 国際出願日<br>1998年11月12日(12.11.98)<br>(30) 優先権データ<br>特願平9/310835 1997年11月12日(12.11.97) JP<br>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)<br>株式会社 医薬分子設計研究所(INSTITUTE OF MEDICINAL MOLECULAR DESIGN, INC.)(JP/JP)<br>〒113-0033 東京都文京区本郷5丁目24番5号 角川本郷ビル4F Tokyo, (JP)<br>(71) 出願人 ; および<br>(72) 発明者<br>影近弘之(KAGECHIKA, Hiroyuki)(JP/JP)<br>〒178-0062 東京都練馬区大泉町2-39-6 Tokyo, (JP)<br>(72) 発明者 ; および<br>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ)<br>橋本祐一(HASHIMOTO, Yuichi)(JP/JP)<br>〒161-0032 東京都新宿区中落合3丁目16番18号 Tokyo, (JP)<br>板井昭子(ITAL, Akiko)(JP/JP)<br>〒113-0033 東京都文京区本郷5-16-6 Tokyo, (JP) |           | (74) 代理人<br>弁理士 今村正純, 外(IMAMURA, Masazumi et al.)<br>〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目5番5号 KRFビル5階 Tokyo, (JP)<br>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーロパ特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).<br>添付公開書類<br>国際調査報告書 |

(54)Title: RETINOID RECEPTOR AGONISTS

(54)発明の名称 レチノイドレセプター作用剤

## (57) Abstract

Retinoid receptor agonists having retinoic effects or regulatory effects of increasing or suppressing retinoid actions. The agonists include compounds represented by general formulas (I) and (II).



=> d 116 all

L16 ANSWER 1 OF 1 CAPLUS COPYRIGHT 2002 ACS  
AN 1999:325919 CAPLUS  
DN 130:352284  
TI Preparation of 5-benzylidenethiazolidine-2,4-dione and  
10-[4-[(2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl]phenyl]-5H-  
dibenzo[b,e][1,4]diazepine derivatives as retinoid receptor agonists  
IN Kagechika, Hiroyuki; Hashimoto, Yuichi; Itai, Akiko  
PA Institute of Medicinal Molecular Design, Inc., Japan  
SO PCT Int. Appl., 68 pp.  
CODEN: PIXXD2  
DT Patent  
LA Japanese  
IC ICM C07D277-34  
ICS C07D417-10; A61K031-425; A61K031-55  
CC 28-21 (Heterocyclic Compounds (More Than One Hetero Atom))  
Section cross-reference(s): 1  
FAN.CNT 1

|      | PATENT NO.        | KIND   | DATE     | APPLICATION NO. | DATE     |
|------|-------------------|--|----------|-----------------|----------|
| PI   | WO 9924415        | A1   | 19990520 | WO 1998-JP5091  | 19981112 |
|      | W:                | AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM |          |                 |          |
|      | RW:               | GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW, AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, BE, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG   |          |                 |          |
|      | CA 2309331        | AA   | 19990520 | CA 1998-2309331 | 19981112 |
|      | AU 9910525        | A1   | 19990531 | AU 1999-10525   | 19981112 |
|      | EP 1048659        | A1   | 20001102 | EP 1998-953024  | 19981112 |
|      | R:                | CH, DE, FR, GB, IT, LI   |          |                 |          |
| PRAI | JP 1997-310835    | A  | 19971112 |                 |          |
|      | WO 1998-JP5091    | W  | 19981112 |                 |          |
| OS   | MARPAT 130:352284 |  |          |                 |          |
| GI   |                   |  |          |                 |          |

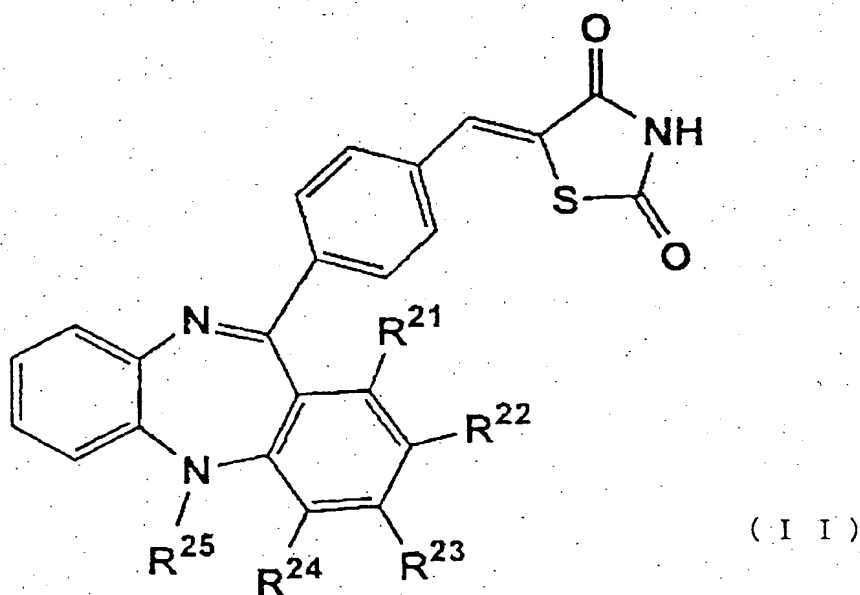
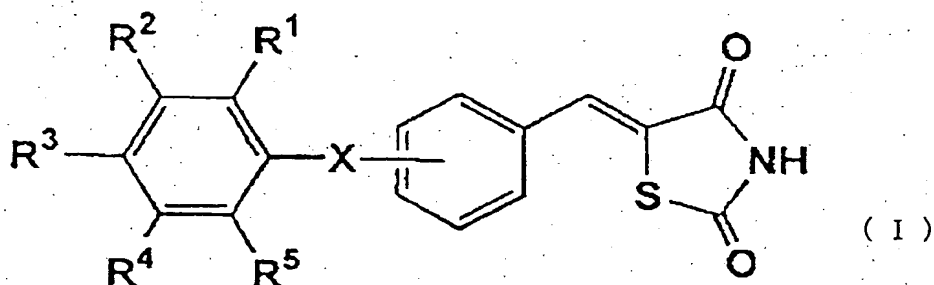
\* STRUCTURE DIAGRAM TOO LARGE FOR DISPLAY - AVAILABLE VIA OFFLINE PRINT \*

AB The title compds. (I; R1-R5 = H or lower alkyl or adjacent 2 groups of R1-R5 form together with the carbon atoms of the Ph ring to form 5- to 6-membered ring optionally 1 or .gtoreq.2 alkyl groups; X = CR6:CH, CH:CR7, NR8CO, CONR9, C(:CHR10), CO, or NR11; R6-R11 = H lower alkyl) and (II; R21-R24 = H or lower alkyl or adjacent 2 groups of R1-R5 form together with the carbon atoms of the Ph ring to form 5- to 6-membered ring optionally 1 or .gtoreq.2 alkyl groups; R25 = H, lower alkyl), which are retinoid receptor agonists having retinoic effects or regulatory effects of increasing or suppressing retinoid actions, are prepd. These compds. are useful for the prevention and/or treatment of cancers, diabetes, arteriosclerosis, bone diseases, rheumatism, and autoimmune diseases. Thus, 4-[1-(1,2,3,4-tetrahydro-1,1,4,4-tetramethylnaphthalen-7-yl)vinyl]benzaldehyde was condensed with 2,4-thiazolidinedione in the presence of piperidine and AcOH in toluene under reflux at 120.degree. to give the title compd. (III). III in vitro promoted the differentiation of HL-60 cell to granulocyte by 2.8, 6.4, and 89% at 10-8, 10-7 and 10-6 M, resp., and 76, and 84, and 92% in the copresence of 3.times.10-9 M Am80, resp.

# (57)要約

レチノイン様作用、又はレチノイドの作用に対して増強若しくは抑制などの調節作用を有するレチノイドレセプター作用性物質を提供する。

上記物質として、下記の一般式(I)及び一般式(II)で表される化合物が挙げられる。



PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

|    |              |    |         |    |                   |    |            |
|----|--------------|----|---------|----|-------------------|----|------------|
| AE | アラブ首長国連邦     | ES | スペイン    | LI | リヒテンシュタイン         | SG | シンガポール     |
| AL | アルバニア        | FI | フィンランド  | LK | スリ・ランカ            | SI | スロヴェニア     |
| AM | アルメニア        | FR | フランス    | LR | リベリア              | SK | スロヴァキア     |
| AT | オーストリア       | GA | ガボン     | LS | レソト               | SL | シエラ・レオネ    |
| AU | オーストラリア      | GB | 英国      | LT | リトアニア             | SN | セネガル       |
| AZ | アゼルバイジャン     | GD | グレナダ    | LU | ルクセンブルグ           | SZ | スワジランド     |
| BA | ボスニア・ヘルツェゴビナ | GE | グルジア    | LV | ラトヴィア             | TD | チャード       |
| BB | バルバドス        | GH | ガーナ     | MC | モナコ               | TG | トーゴ        |
| BE | ベルギー         | GM | ガンビア    | MD | モルドヴァ             | TJ | タジキスタン     |
| BF | ブルキナ・ファソ     | CN | ギニア     | MG | マダガスカル            | TM | トルクメニスタン   |
| BG | ブルガリア        | CW | ギニア・ビサウ | MK | マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国 | TR | トルコ        |
| BJ | ベナン          | GR | ギリシャ    |    |                   | TT | トリニダード・トバゴ |
| BR | ブラジル         | HU | クロアチア   | ML | マリ                | UA | ウクライナ      |
| BY | ベラルーシ        | IE | アイルランド  | MN | モンゴル              | UG | ウガンダ       |
| CA | カナダ          | ID | インドネシア  | MR | モーリタニア            | US | 米国         |
| CC | 中絶アフリカ       | IL | イスラエル   | MW | マラウイ              | UZ | ウズベキスタン    |
| CH | スイス          | IN | インド     | MX | メキシコ              | VN | ヴェトナム      |
| CI | コートジボワール     | IS | アイスランド  | NE | ニジェール             | YU | ユーゴスラビア    |
| CM | カメルーン        | IT | イタリア    | NL | オランダ              | ZA | 南アフリカ共和国   |
| CN | 中国           | JP | 日本      | NO | ノルウェー             | ZW | ジンバブエ      |
| CU | キューバ         | KE | ケニア     | NZ | ニュージーランド          |    |            |
| CY | キプロス         | KG | キルギスタン  | PL | ポーランド             |    |            |
| CZ | チェッコ         | KP | 北朝鮮     | PT | ポルトガル             |    |            |
| DE | ドイツ          | KR | 韓国      | RO | ルーマニア             |    |            |
| DK | デンマーク        | KZ | カザフスタン  | RU | ロシア               |    |            |
| EE | エストニア        | LC | セントルシア  | SD | スーダン              |    |            |
|    |              |    |         | SE | スウェーデン            |    |            |

## 明 細 書

## レチノイドレセプター作用剤

## 技術分野

本発明は、レチノイン酸などのレチノイドと同様な生理活性又はレチノイドの作用を調節する作用を有するレチノイドレセプター作用性物質、及び該化合物を有効成分として含む医薬の発明に関するものである。

## 背景技術

レチノイン酸（ビタミンA酸）はビタミンAの活性代謝産物であり、発生途上にある未熟な細胞を特有な機能を有する成熟細胞へと分化させる作用や、細胞の増殖促進作用や生命維持作用などの極めて重要な生理作用を有している。これまでに合成された種々のビタミンA誘導体、例えば、特開昭 61-22047 号公報や特開昭 61-76440 号公報記載の安息香酸誘導体、及びジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー（Journal of Medicinal Chemistry, 1988, Vol. 31, No. 11, p. 2182）に記載の化合物なども、同様な生理作用を有することが明らかにされている。レチノイン酸及びレチノイン酸様の生物活性を有する上記化合物は「レチノイド」と総称されている。

例えば、オール・トランス(all-trans)・レチノイン酸は、細胞核内に存在する核内レセプター・スーパーファミリー (Evans, R.M., Science, 240, p. 889, 1988) に属するレチノイン酸レセプター (RAR) にリガンドとして結合して、動物細胞の増殖・分化あるいは細胞死などを制御することが明らかにされている (Petkovich, M., et al., Nature, 330, pp. 444-450, 1987)。レチノイン酸様の生物活性を有する上記化合物（例えば、4-[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthalenyl)carbamoyl]benzoic acid: Am80 など）も、レチノイン酸と同様に RAR に結合して生理活性を発揮することが示唆されている。

(Hashimoto, Y., Cell struct. Funct., 16, pp.113-123, 1991; Hashimoto, Y., et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 166, pp.1300-1307, 1990 を参照)。

これらの化合物は、臨床的には、ビタミンA欠乏症、上皮組織の角化症、リウマチ、遅延型アレルギー、骨疾患、及び白血病やある種の癌の治療や予防に有用であることが見出されている。しかしながら、これらのレチノイドは多様な生物活性を有しているがゆえに、副作用の観点からは必ずしも満足すべき医薬とはいえない。従って、特徴的な作用を有するレチノイドやその制御分子の創製が切望されていた。

レチノイドの作用調節剤としては、4-[5H-2,3-(2,5-ジメチル-2,5-ヘキサノ)-5-メチルジベンゾ[b,e][1,4]ジアゼピン-11-イル]安息香酸や4-[1,3-ジヒドロ-7,8-(2,5-ジメチル-2,5-ヘキサノ)-2-オキソ-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル]-安息香酸などのベンゾジアゼピン誘導体が知られている(PCT/JP96/2709, 国際公開 W097/11061)。これらの化合物は、それ自体はレチノイド作用を有しないか、あるいはそのレチノイド作用が微弱であるにもかかわらず、レチノイン酸などのレチノイドの作用を顕著に増強する作用を有しており、ビタミンA欠乏症、上皮組織の角化症、リウマチ、遅延性アレルギー、骨疾患、又は白血病やある種の癌の治療や予防に有用であることが示唆されている。

レチノイン酸の生理活性の発現については、レチノイド X レセプター(RXR, 9-cis-レチノイン酸をリガンドとする)の存在が証明されている。レチノイド X レセプターは、レチノイン酸レセプター(RAR)と二量体を形成し、遺伝子の転写を惹起ないし抑制して、レチノイン酸の生理活性の発現を調節していることが明らかにされた(Mangelsdorf, D. J. et al., Nature, 345, pp.224-229)。レチノイド X レセプター(RXR)は、レチノイン酸レセプター(RAR)のほか、活性ビタミン D<sub>3</sub> の核内レセプターや、脂肪代謝に関与するといわれる PPAR 及びその他のレセプター類に対して結合して、これらのレセプターに結合するビタミン D<sub>3</sub> やチロキシンなどの生理活性物質の作用の発現を制御することが明らかにされている(Mangelsdorf, D. J. et al., The Retinoids, 2nd Ed., Ravan Press,

pp. 319-350, 1994)。

また、レチノイド作用調節剤として、レチノイドに対して拮抗的に作用し、上記レチノイドの代表的な作用を減弱する化合物の存在も知られている (Eyrolles, L., et al., Journal of Medicinal Chemistry, 37(10), pp. 1508-1517, 1994)。この刊行物には、例えば、4-(5H-7, 8, 9, 10- テトラヒドロ-5, 7, 7, 10, 10- ペンタメチルベンゾ[e] ナフト[2, 3-b][1, 4] ジアゼピン-13-イル) 安息香酸などの化合物がレチノイドのアンタゴニストとして作用することが開示されている。また、本発明者により、4-(13H-10, 11, 12, 13- テトラヒドロ-10, 10, 13, 13, 15-ペンタメチルジナフト[2, 3-b][1, 2-e][1, 4] ジアゼピン-7- イル) 安息香酸などの化合物が、レチノイド・アンタゴニストとして見い出されている (特願平 7-255912 号明細書)。

一方、レチノイン酸や Am80 などのレチノイドのカルボキシル基、あるいは上記のレチノイド作用増強性化合物やレチノイドアンタゴニストのカルボキシル基は、従来、それぞれ所望の生物活性に必須の官能基であると考えられており、例えば、スルホンアミドやテトラゾールなどの官能基で置換すると所望の生物活性が失われることが知られている。チアゾリジン骨格を有するジグリタゾンやトログリタゾンなどの化合物が、核内レセプタースーパーファミリーに属する PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) の $\gamma$ サブタイプに作用することが示唆されてはいるが、上記の生理活性化合物のカルボキシル基をチアゾリジン環で置き換えた化合物がレチノイドレセプターに相互作用して生理活性を発揮することは従来全く知られていない。

チアゾリジンジオン誘導体として、血糖低下作用を有する N-ベンジル型の 2, 4-チアゾリジンジオン誘導体が知られている (特開平 9-48771 号公報、及び第 17 回メディシナルケミストリーシンポジウム・第 6 回医薬化学部会年会公演要旨集、第 114 ~ 115 頁、1-P-30、1997 年 10 月 27 日、日本薬学会発行)。しかしながら、上記刊行物には、これらのチアゾリジンジオン誘導体がレチノイド様作用を有すること、あるいはレチノイド作用調節剤として機能することについては全く示唆

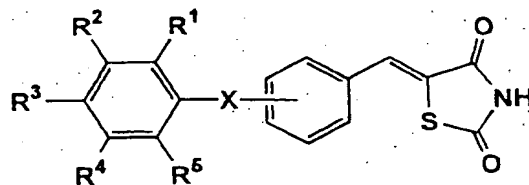
ないし教示がない。

#### 発明の開示

本発明の課題は、レチノイン様作用、又はレチノイドの作用に対して調節作用（例えばレチノイドの作用を増強又は抑制する作用）を有するレチノイドレセプター作用性物質を提供することにある。本発明の別の課題は、上記の化合物を有効成分として含む医薬を提供することにある。

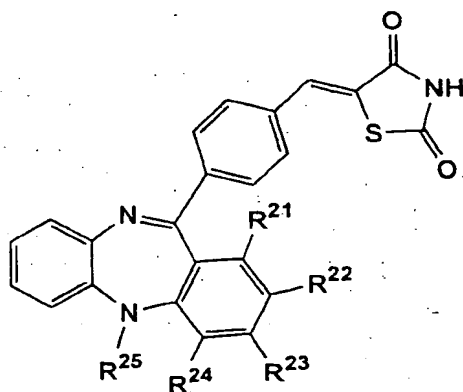
本発明者は上記の課題を解決すべく鋭意努力した結果、下記の一般式で示されるチアゾリジン化合物がレチノイン酸様の生物作用を有しており、あるいはレチノイドの作用を増強又は抑制する作用を有することを見いだした。本発明は上記の知見を基にして完成されたものである。

すなわち本発明は、下記の一般式(I)：



〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、及び R<sup>5</sup> はそれぞれ独立に水素原子又は低級アルキル基を示し、それらのうちの隣接する2つの基は一緒になってそれらが結合するフェニル環上の炭素原子とともに1又は2以上のアルキル基を有することもある5員環又は6員環を形成してもよく；X は-C(R<sup>6</sup>)=CH-、-CH=C(R<sup>7</sup>)-、-N(R<sup>8</sup>)-CO-、-CO-N(R<sup>9</sup>)-、-C(=CHR<sup>10</sup>)-、-CO-、又は-NR<sup>11</sup>-で表される基（式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、及び R<sup>11</sup> はそれぞれ独立に水素原子又は低級アルキル基を示す）を示す〕で表される化合物、若しくは

下記の一般式(II)：



〔式中、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、及び  $R^{24}$  はそれぞれ独立に水素原子又は低級アルキル基を示し、それらのうちの隣接する2つの基は一緒になってそれらが結合するフェニル環上の炭素原子とともに1又は2以上のアルキル基を有することもある5員環又は6員環を形成してもよく、 $R^{25}$  は水素原子又は低級アルキル基を示す〕で表される化合物、又はそれらの塩を提供するものである。

別の観点からは、上記一般式で表される化合物及び生理学的に許容されるそれらの塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物を有効成分として含む医薬が提供される。この医薬は、レチノイド様作用剤又はレチノイド作用調節剤（好ましくはレチノイド作用増強剤又はレチノイド作用抑制剤）として有用である。

別の観点からは、上記の医薬の製造のための上記物質の使用；並びに核内レセプター・スーパーファミリー（Evans, R.M., Science, 240, p. 889, 1988）に属するレセプター、好ましくはレチノイドレセプター（RAR 及び／又は RXR）の関与する疾患の予防及び／又は治療方法であって、上記物質の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

#### 発明を実施するための最良の形態

上記一般式(I)において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び  $R^5$  はそれぞれ独立に水素原子又は低級アルキル基を示す。低級アルキル基としては、炭素数1ないし6個程度、好ましくは炭素数1ないし4個の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を用いることがで



きる。例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、又は *tert*-ブチル基などを用いることができる。

また、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び  $R^5$  からなる群から選ばれる隣接する2つの基が一緒になって、それらが結合するフェニル環上の炭素原子とともに1又は2以上のアルキル基を有することもある5員環又は6員環を1個又は2個、好ましくは1個形成してもよい。環上に置換可能なアルキル基としては、炭素数1ないし6個程度、好ましくは炭素数1ないし4個の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を用いることができる。例えば、メチル基、エチル基などを用いることができ、好ましくは2～4個のメチル基、さらに好ましくは4個のメチル基が置換していてもよい。例えば、 $R^2$  及び  $R^3$  が置換するフェニル環と  $R^2$  及び  $R^3$  とにより、5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン環や5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン環などが形成されることが好ましい。

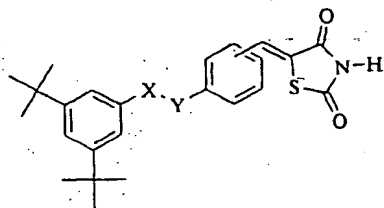
X は  $-C(R^6)=CH-$ 、 $-CH=C(R^7)-$ 、 $-N(R^8)-CO-$ 、 $-CO-N(R^9)-$ 、 $-C(=CHR^{10})-$ 、 $-CO-$ 、又は  $-NR^{11}-$  で表される基のいずれかを示す。これらの基において、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、及び  $R^{11}$  はそれぞれ独立に水素原子又は低級アルキル基を示すが、低級アルキル基としては、例えば炭素数1ないし4個の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を用いることができる。より具体的には、メチル基、エチル基などを用いることが好ましい。ベンジリデンチアゾリジンジオン部分のフェニル基上におけるXの置換位置は特に限定されないが、メタ置換又はパラ置換であることが好ましい。

上記一般式(II)において、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、及び  $R^{24}$  はそれぞれ独立に水素原子又は低級アルキル基を示す。低級アルキル基としては、炭素数1ないし6個程度、好ましくは炭素数1ないし4個の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を用いることができる。例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、又は *tert*-ブチル基などを用いることができる。 $R^{25}$  は水素原子又は低級アルキル基を示すが、低級アルキル基としては、例えば炭素数1ないし4個の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を用いることができる。より具体的には、メチル基、エチル基などを用いることが好ましい。

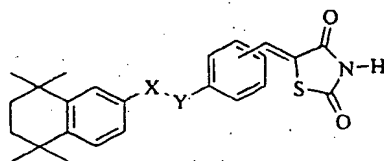
また、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、及び  $R^{24}$  からなる群から選ばれる隣接する 2 つの基が一緒になって、それらが結合するフェニル環上の炭素原子とともに 1 又は 2 以上のアルキル基を有することもある 5 員環又は 6 員環を 1 個又は 2 個、好ましくは 1 個形成してもよい。環上に置換可能なアルキル基としては、炭素数 1 ないし 6 個程度、好ましくは炭素数 1 ないし 4 個の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を用いることができる。例えば、メチル基、エチル基などを用いることができ、好ましくは 2～4 個のメチル基、さらに好ましくは 4 個のメチル基が置換していてもよい。例えば、 $R^{22}$  及び  $R^{23}$  が置換するフェニル環と  $R^{22}$  及び  $R^{23}$  とにより、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン環や 5, 5, 8, 8-テトラメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン環などが形成されることが好ましい。

上記化合物は塩基付加塩を形成する場合があります、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、若しくはカルシウム塩などの金属塩、アンモニウム塩、又はトリエチルアミン塩若しくはエタノールアミン塩などの有機アミン塩などとして存在することがあるが、このような塩のうち、生理学的に許容される塩を本発明の医薬の有効成分として用いることができる。また、上記化合物は、置換基の種類に応じて 1 個または 2 個以上の不斉炭素を有する場合がありますが、これらの不斉炭素に基づく任意の光学異性体、光学異性体の任意の混合物、ラセミ体、2 個以上の不斉炭素に基づくジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の任意の混合物などは、いずれも本発明の範囲に包含される。さらに、二重結合のシス又はトランス結合に基づく幾何異性体、及び幾何異性体の任意の混合物や、遊離化合物又は塩の形態の化合物の任意の水和物又は溶媒和物も本発明の範囲に包含される。

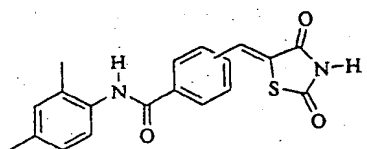
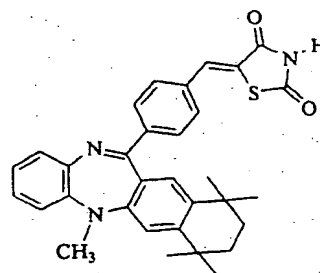
本発明の化合物のうち、好ましい化合物として以下の化合物を挙げることができるが、本発明の化合物、又は本発明の医薬の有効成分として利用可能な化合物は下記の化合物に限定されることはない（下記の説明において、para 及び meta はそれぞれベンジリデンチアゾリジンジオン部分のフェニル基上における X の置換位置がパラ位及びメタ位であることを示し、Me はメチル基を示す）。



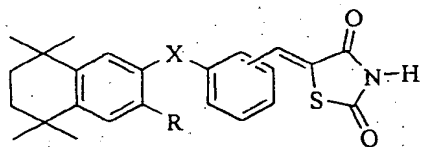
|       | X   | Y   | thiazolidine |
|-------|-----|-----|--------------|
| TZ151 | C=O | NH  | para         |
| TZ153 | C=O | NH  | meta         |
| TZ155 | NH  | C=O | para         |
| TZ157 | NH  | C=O | meta         |
| TZ161 | C=O | NMe | para         |
| TZ163 | C=O | NMe | meta         |
| TZ165 | NMe | C=O | para         |
| TZ167 | NMe | C=O | meta         |



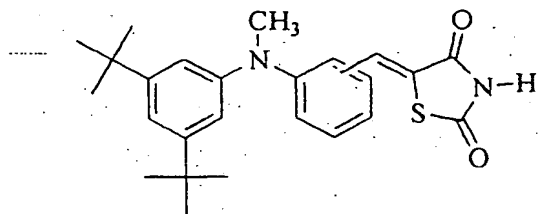
|       | X   | Y   | thiazolidine |
|-------|-----|-----|--------------|
| TZ181 | C=O | NH  | para         |
| TZ183 | C=O | NH  | meta         |
| TZ185 | NH  | C=O | para         |
| TZ187 | NH  | C=O | meta         |
| TZ191 | C=O | NMe | para         |
| TZ193 | C=O | NMe | meta         |
| TZ195 | NMe | C=O | para         |
| TZ197 | NMe | C=O | meta         |

TZ175  
TZ177thiazolidine  
para  
meta

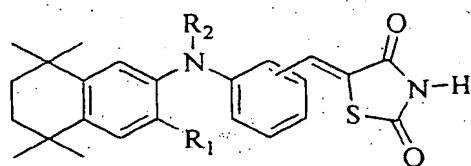
TZ201



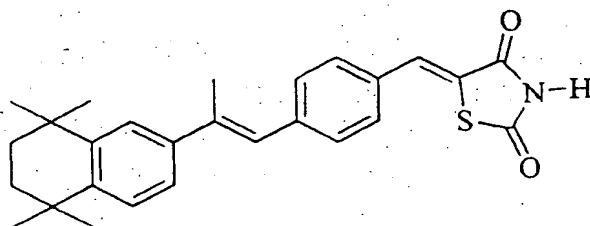
|       | X   | R  | thiazolidine |
|-------|-----|----|--------------|
| TZ221 | C=O | H  | para         |
| TZ223 | C=O | H  | meta         |
| TZ225 | C=O | Me | para         |
| TZ227 | C=O | Me | meta         |
| TZ241 | C=C | H  | para         |
| TZ243 | C=C | H  | meta         |
| TZ245 | C=C | Me | para         |
| TZ247 | C=C | Me | meta         |



TZ315      thiazolidine  
 TZ317      para  
                  meta



|       | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | thiazolidine |
|-------|----------------|----------------|--------------|
| TZ321 | H              | H              | para         |
| TZ323 | H              | H              | meta         |
| TZ325 | H              | Me             | para         |
| TZ327 | H              | Me             | meta         |
| TZ331 | Me             | H              | para         |
| TZ333 | Me             | H              | meta         |
| TZ335 | Me             | Me             | para         |
| TZ337 | Me             | Me             | meta         |



TZ91

上記の式(I) 及び式(II)の化合物の製造方法については、上記の代表的な化合物についての合成例が本明細書の実施例に具体的かつ詳細に示されている。従って、これらの実施例を参照することにより、また、必要に応じてこれらの方法に適宜の改変や修飾を加えることにより、上記一般式(I) 又は(II)で示される本発明の化合物に包含される任意の化合物を当業者は容易に製造することが可能である。

上記の式(I) 及び式(II)の化合物は、レチノイドレセプター（本明細書におい

て用いられる「レチノイドレセプター」という用語は、レチノイン酸レセプター RAR 及び RXR を包含しており、レチノイン酸などのレチノイドが相互作用可能なレセプターの 1 種又は 2 種以上を意味している。) に対して相互作用することができ、それ自体がアゴニストとしてレチノイド様の生理活性を発揮するか、あるいはレチノイドの生理活性を増強又は抑制する作用を有している。

従って、上記化合物を有効成分として含む医薬は、レチノイド様作用剤又はレチノイド作用調節剤として有用である。上記の式(I) 及び式(II)の化合物の上記のいずれの作用を有しているかは、本明細書の実施例に詳細に記載された方法に従って容易に確認することができる。また、レチノイド作用増強性の化合物の評価方法については国際公開 W097/11061 (PCT/JP96/2709) に記載があり、レチノイドの作用抑制性の化合物の評価方法については Eyrolles, L., et al., Journal of Medicinal Chemistry, 37(10), pp. 1508-1517, 1994、及び特願平 7-255912 号明細書に記載がある。

上記の化合物のうち、レチノイド様作用を有する化合物は、例えば、細胞分化作用、細胞増殖促進作用、及び生命維持作用などを有しており、ビタミン A 欠乏症、上皮組織の角化症、乾癬、アレルギー疾患、リウマチなどの免疫性疾患、骨疾患、白血病、又は癌の予防・治療のための医薬の有効成分として用いることができる。

また、上記の化合物のうち、レチノイド作用増強性の化合物は、それ自体はレチノイド様の作用を実質的に有していないか、あるいは微弱又は中程度のレチノイド様作用を有するが、該化合物をレチノイン酸などのレチノイドと共存させた場合には、レチノイドの生理活性(代表的なものとして細胞分化作用、細胞増殖促進作用、及び生命維持作用など)が顕著に増強される。

いかなる特定の理論に拘泥するわけではないが、このようなレチノイド作用増強性の化合物自体がレチノイド作用を有する場合には、その作用は相乗的作用である。従って、レチノイド作用増強性の化合物は、レチノイン酸やレチノイン酸様の生物活性を有する上記化合物(例えば、4-[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-

tetramethyl-2-naphthalenyl)carbamoyl]benzoic acid: Am80 など) などのレチノイドをビタミンA欠乏症、上皮組織の角化症、乾癬、アレルギー疾患、リウマチなどの免疫性疾患、骨疾患、白血病、又は癌の予防・治療のための医薬として投与する場合に、該レチノイドの作用増強剤として用いることができる。

また、上記のレチノイド作用増強性の化合物は、レチノイドを上記疾患の治療・予防のために投与しない場合においても、生体内に既に存在するレチノイン酸の作用を増強するので、上記疾患の治療・予防の目的で上記化合物を医薬として投与することも可能である。さらに、この化合物は、レチノイドに対しての作用増強効果のみならず、細胞の核内に存在する核内レセプター・スーパーファミリー (Evans, R. M., Science, 240, p. 889, 1988) に属するレセプターに結合して生理作用を発揮するステロイド化合物、ビタミン D<sub>3</sub> などのビタミンD化合物、又はチロキシンなどの生理活性物質の作用増強剤として用いることもできる。例えば、糖尿病、動脈硬化症、高脂血症、高コレステロール血症、骨疾患、リウマチ、又は免疫性疾患などの疾患の予防及び／又は治療のための医薬として有用である。

このような核内レセプターとして、例えば、活性ビタミン D<sub>3</sub> の核内レセプター、脂肪代謝に関与する PPAR、チロキシンレセプター、及び COUP などが知られているが (以上のレセプターについて、Mangelsdorf, D. J. et al., The Retinoids, 2nd Ed., Ravan Press, pp. 319-350, 1994 を参照のこと)、これらのレセプターは、いずれもレチノイド X レセプター (RXR) に結合して上記生理活性物質の作用を発現させることが明らかにされている。

上記の化合物のうち、レチノイド作用抑制性の化合物は、レチノイドの生理活性 (代表的なものとして細胞分化作用、細胞増殖促進作用、及び生命維持作用など) を顕著に抑制する作用を有している。いかなる特定の理論に拘泥するわけではないが、このような作用を有する化合物は、レチノイン酸レセプター (RAR) とともに二量体を形成するレチノイド X レセプター (RXR) に結合し、レチノイン酸などのレチノイドの生理活性の発現を調節するものと考えられる。この化合物は、生体中のビタミンAの過剰による内因的なビタミンA過剰症、あるいは、ビ

タミンA欠乏症、上皮組織の角化症、乾癬、アレルギー疾患、リウマチなどの免疫性疾患、骨疾患、白血病、又は癌の予防・治療のために投与されるレチノイン酸やレチノイン酸様の生物活性を有する化合物（例えば、4-[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthalenyl)carbamoyl]benzoic acid: Am80 など）により惹起される外因的なビタミンA過剰症の治療及び／又は予防に有用である。

レチノイド作用抑制性の化合物はそれ自体を単独で、又は他のレチノイドや制ガン剤と組み合わせて投与することにより、白血病などの癌を治療することが可能である。さらに、上記の化合物は、細胞の核内に存在する核内レセプター・スーパーファミリー (Evans, R. M., Science, 240, p. 889, 1988) に属するレセプターに結合して生理活性を発現する物質、例えば、ステロイド化合物、ビタミンD<sub>3</sub>などのビタミンD化合物、又はチロキシンやリガンド不明のオーファンレセプターなどの作用を抑制することができるので、これらの物質の生理活性発現の調節に用いることもできる。従って、レチノイド X レセプター (RXR) に結合するレチノイド作用抑制性の化合物は、例えば、核内レセプター・スーパーファミリーに属する核内レセプターの1又は2以上が関与する生物作用の異常を伴う疾患の予防及び／又は治療に用いることができる。

本発明の医薬は、上記の式(I)で表される化合物及びその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質、あるいは上記の式(II)で表される化合物及びその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質の1種または2種以上を有効成分として含んでいる。本発明の医薬としては上記物質それ自体を投与してもよいが、好ましくは、当業者に周知の方法によって製造可能な経口用あるいは非経口用の医薬組成物として投与することができる。経口投与に適する医薬用組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤、及びシロップ剤等を挙げることができ、非経口投与に適する医薬組成物としては、例えば、注射剤、坐剤、吸入剤、点眼剤、点鼻剤、軟膏剤、クリーム剤、及び貼付剤等を挙げることができる。

上記の医薬組成物は、薬理的、製剤学的に許容しうる添加物を加えて製造することができる。薬理的、製剤学的に許容しうる添加物の例としては、例えば、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤ないし溶解補助剤、等張化剤、pH 調節剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等を挙げることができる。

本発明の医薬の投与量は特に限定されず、その作用の種類や作用の強弱などに応じて適宜選択することができ、さらに患者の体重や年齢、疾患の種類や症状、投与経路など通常考慮すべき種々の要因に応じて、適宜増減することができる。一般的には、レチノイド様作用を有する化合物を有効成分として含む医薬については、レチノイン酸などを医薬として用いる場合の投与量に準じて、またはその投与量を参考にして適宜選択することが可能である。例えば、経口投与の場合には成人一日あたり 0.01 ~1,000 mg 程度の範囲で用いることができる。また、レチノイド作用増強性又はレチノイド作用抑制性の化合物を有効成分として含む医薬についても同様に投与量を選択することが可能であり、例えば、経口投与の場合には成人一日あたり 0.01 ~1,000 mg 程度の範囲で用いることができる。

#### 実施例

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例の範囲に限定されることはない。なお、実施例中の化合物番号は、上記に好ましい例として具体的に示した化合物及び下記の合成スキーム中の番号に対応している。

#### 例 1 : TZ91 の合成

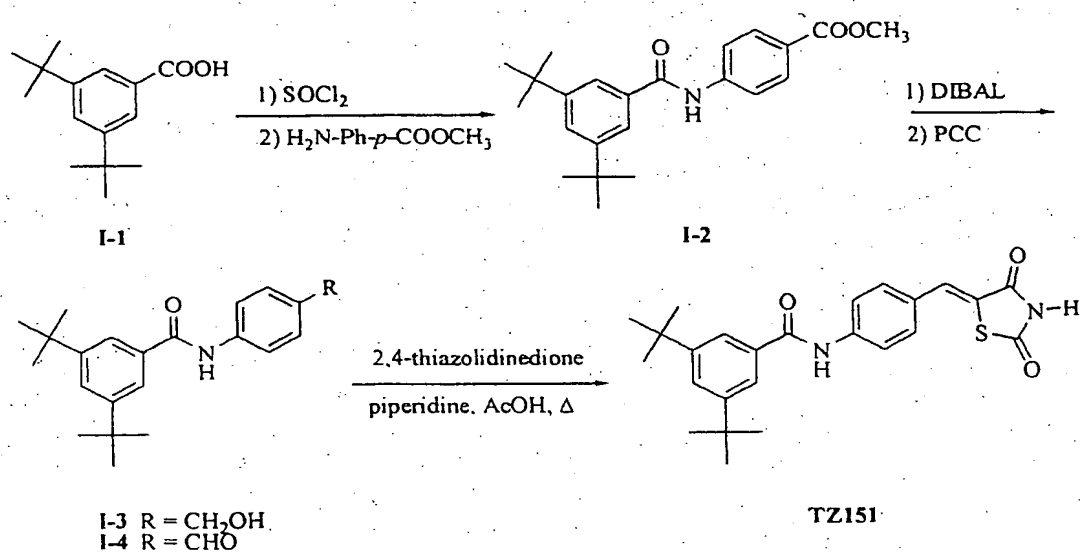
4-[2-(5,6,7,8-テトラメチル-5,5,8,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)プロペニル]ベンズアルデヒド 24 mg (0.072 mmol)、2,4-チアゾリジンジオン 10 mg (0.085 mmol) およびピペリジン 5 mg (0.058 mmol) をエタノール 2.5 ml に溶かし、一晚還流した。反応液を 1 N 塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機



層を水で洗い、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水、溶媒留去の後、メタノールより再結晶して TZ91 (定量的) を得た。

TZ91: Yellow needles (メタノール); mp 227-229 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.24 (br s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.51 (d, 2 H,  $J = 8.8$  Hz), 7.48 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 7.45 (d, 1 H,  $J = 1.5$  Hz), 7.33 (d, 1 H,  $J = 8.4$  Hz), 7.30 (dd, 1 H,  $J = 8.4, 1.8$  Hz), 6.78 (br s, 1 H), 2.32 (d, 3 H,  $J = 1.5$  Hz), 1.71 (s, 4 H), 1.34 (s, 6 H), 1.31 (s, 6 H); Anal. Calcd. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{S}$ , C: 75.15 %, H: 6.77 %, N: 3.25 %; Found C: 75.08 %, H: 6.97 %, N: 3.11 %.

## 例 2 : TZ151 の合成



3,5-ジ-tert-ブチル安息香酸 (I-1) 1.00 g (4.27 mmol) をチオニルクロライド 2.50 g (21.0 mmol)、無水ベンゼン 12 ml に懸濁し、14 時間還流した。チオニルクロライドを留去し、p-アミノ安息香酸メチル 645 mg (4.27 mmol) を加え、無水ベンゼン 30 ml、無水ピリジン 1 ml に懸濁し、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液に氷水、2 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水

で洗い、 $\text{MgSO}_4$  で脱水し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン）で精製して、化合物 I-2 を 1.03 g (66 %) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.06 (d, 2 H,  $J = 8.8$  Hz), 7.90 (br s, 1 H), 7.75 (d, 2 H,  $J = 8.8$  Hz), 7.66 (d, 2 H,  $J = 1.5$  Hz), 7.64 (t, 1 H,  $J = 1.8$  Hz), 3.92 (s, 3 H), 1.37 (s, 18 H).

化合物 I-2 1.02 g (2.78 mmol) を THF 30 ml に溶かし、 $-20^\circ\text{C}$  にて DIBAL 8.34 ml (1 M トルエン溶液、8.34 mmol) を徐々に加えた。30 分後、反応液を 2 N 塩酸に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗い、 $\text{MgSO}_4$  で脱水、溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル： $n$ -ヘキサン = 1 : 1）で精製して、化合物 I-3 を 786 mg (83 %) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.78 (br s, 1 H), 7.67 (d, 2 H,  $J = 1.8$  Hz), 7.65 (d, 2 H,  $J = 8.8$  Hz), 7.62 (t, 1 H,  $J = 1.8$  Hz), 7.38 (d, 2 H,  $J = 8.8$  Hz), 4.69 (d, 2 H,  $J = 5.9$  Hz), 1.37 (s, 18 H).

化合物 I-3 780 mg (2.30 mmol) をメタノールフリー塩化メチレン 22 ml に溶かし、PCC 992 mg (4.60 mmol) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル： $n$ -ヘキサン = 1 : 4）で精製して、化合物 I-4 を 704 mg (91 %) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.96 (s, 1 H), 7.97 (br s, 1 H), 7.92 (d, 2 H,  $J = 8.4$  Hz), 7.85 (d, 2 H,  $J = 8.4$  Hz), 7.67 (d, 2 H,  $J = 1.8$  Hz), 7.66 (t, 1 H,  $J = 1.8$  Hz), 1.38 (s, 18 H).

化合物 I-4 150 mg (0.45 mmol)、2,4-チアゾリジンジオン 52 mg (0.45 mmol) を無水トルエン 10 ml に懸濁し、ピペリジン 11 mg (0.13 mmol) と酢酸 8 mg (0.13 mmol) を無水トルエン 1.4 ml に溶かした溶液を加えて  $120^\circ\text{C}$  にて 3.5 時間還流した。反応液を氷水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗い、 $\text{MgSO}_4$  で脱水、溶媒を濃縮して TZ151 を 194 mg (99 %) 得た。

TZ151 : Yellow powder (酢酸エチル/ $n$ -ヘキサン); mp  $> 300^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $30^\circ\text{C}$ ) 10.43 (s, 1 H), 7.93 (d, 2 H,  $J = 8.4$  Hz), 7.75 (s, 1

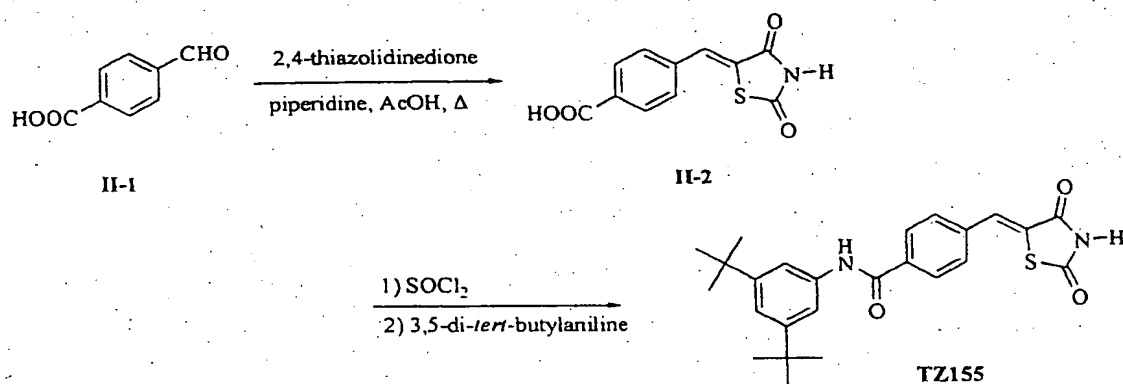
H), 7.74 (d, 2 H,  $J = 1.8$  Hz), 7.63 (m, 3 H), 1.35 (s, 18 H); Anal. Calcd. for  $C_{25}H_{28}N_2O_3S$ , C: 68.78 %, H: 6.46 %, N: 6.42 %; Found C: 68.70%, H: 6.59 %, N: 6.15 %.

### 例 3 : TZ153 の合成

3,5-ジ-tert-ブチル安息香酸(I-1) と m-アミノ安息香酸メチルを出発原料として例 2 の方法に従って TZ153 を合成した。

TZ153 : Pale yellow powder (酢酸エチル/n-ヘキサン); mp 252 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 30°C) 10.36 (s, 1 H), 8.16 (br s, 1 H), 7.76 (m, 4 H), 7.63 (t, 1 H,  $J = 1.8$  Hz), 7.52 (t, 1 H,  $J = 8.1$  Hz), 7.37 (d, 1 H,  $J = 8.0$  Hz), 1.35 (s, 18 H); Anal. Calcd. for  $C_{25}H_{28}N_2O_3S$ , C: 68.78 %, H: 6.46 %, N: 6.42 %; Found C: 68.81 %, H: 6.60 %, N: 6.59 %.

### 例 4 : TZ155 の合成



p-ホルミル安息香酸(II-1) 1.00 g (6.67 mmol)、2,4-チアゾリジンジオン 858 mg (7.33 mmol) を無水トルエン 40 ml に懸濁した。ピペリジン 170 mg (2.00 mmol)、酢酸 120 mg (2.00 mmol) を無水トルエン 20 ml に溶かした溶液を加え、120 °C で 6 時間還流した。反応液を室温まで冷やし、析出した結晶を濾取し、

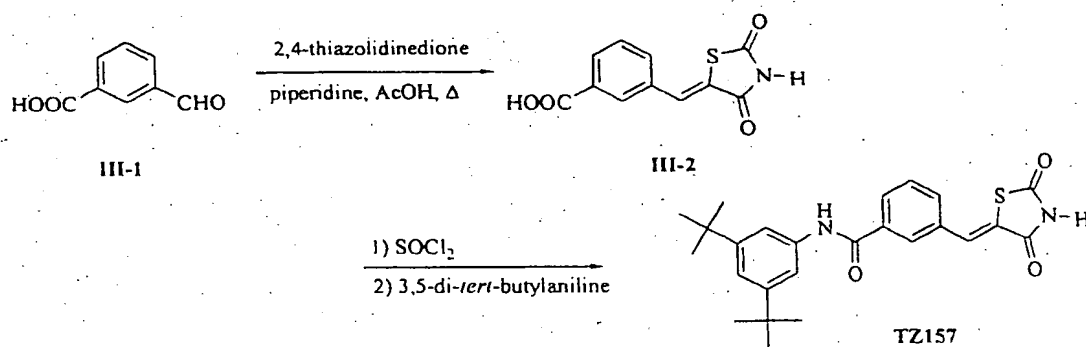
トルエン、ベンゼン、20%アセトン水溶液で洗浄し、乾燥して、化合物 II-2 を 1.57 g (94 %) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $30^\circ\text{C}$ ) 8.04 (d, 2 H,  $J = 8.4$  Hz), 7.79 (s, 1 H), 7.70 (d, 2 H,  $J = 8.4$  Hz).

化合物 II-2 250 mg (1.00 mmol) を無水ベンゼン 12 ml に懸濁し、 $\text{SOCl}_2$  627 mg (5.27 mmol) を加えて、14 時間還流した。 $\text{SOCl}_2$  を留去した後、無水ベンゼン 10 ml に懸濁し、3,5-ジ-tert-ブチルアニリン 210 mg (1.00 mmol)、無水ピリジン 4 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に氷を浮かべた 2 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗い、 $\text{MgSO}_4$  で脱水、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン = 3:2) で精製して、TZ155 を 390 mg (89 %) 得た。

TZ155 : Pale yellow powder (酢酸エチル/n-ヘキサン); mp  $266-267^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $30^\circ\text{C}$ ) 10.20 (s, 1 H), 8.08 (d, 2 H,  $J = 8.4$  Hz), 7.87 (s, 1 H), 7.74 (d, 2 H,  $J = 8.4$  Hz), 7.69 (d, 1 H,  $J = 1.5$  Hz), 7.16 (t, 1 H,  $J = 1.5$  Hz), 1.30 (s, 18 H); Anal. Calcd. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ , C: 68.78 %, H: 6.46 %, N: 6.42 %, Found C: 68.52 %, H: 6.52 %, N: 6.37 %.

#### 例 5 : TZ157 の合成



m-ホルミル安息香酸(III-1) 800 mg (5.33 mmol)、2,4-チアゾリジンジオン 686

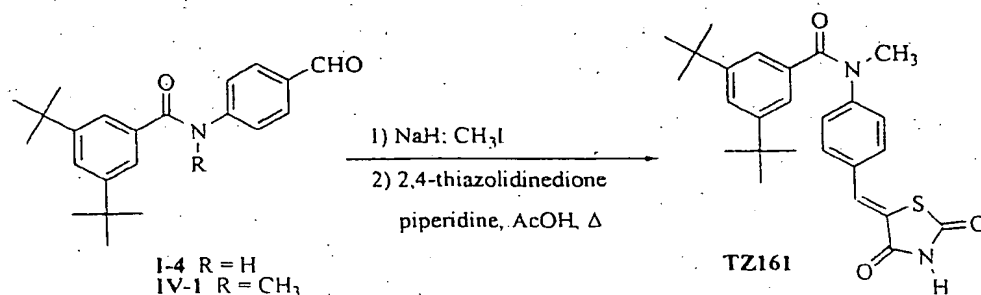
mg (5.87 mmol) を無水トルエン 40 ml に懸濁した。ピペリジン 136 mg (1.60 mmol)、酢酸 96 mg (1.60 mmol) を無水トルエン 16 ml に溶解した溶液を加え、120 °C で 4.5 時間還流した。反応液を室温まで冷やし、析出した結晶を濾取し、トルエン、ベンゼン、20 % アセトン水溶液で洗浄し、乾燥して、化合物 III-2 を 1.017 g (77 %) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C) 8.14 (s, 1 H), 8.01 (d, 1 H, J = 7.7 Hz), 7.86 (s, 1 H), 7.85 (d, 1 H, J = 7.7 Hz), 7.66 (t, 1 H, J = 7.7 Hz).

化合物 III-2 250 mg (1.00 mmol) を無水ベンゼン 14 ml に懸濁し、SOCl<sub>2</sub> 627 mg (5.27 mmol) を加えて、14 時間還流した。SOCl<sub>2</sub> を留去した後、無水ベンゼン 10 ml に懸濁し、3,5-ジ-tert-ブチルアニリン 210 mg (1.00 mmol)、無水ピリジン 4 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に氷を浮かべた 2 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン = 3:4) で精製して、TZ157 を 292 mg (67 %) 得た。

TZ157 : Colorless needles (酢酸エチル/n-ヘキサン); mp 263 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C) 10.20 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.04 (d, 1 H, J = 7.7 Hz), 7.87 (s, 1 H), 7.78 (d, 1 H, J = 7.7 Hz), 7.69 (t, 1 H, J = 7.7 Hz), 7.67 (d, 2 H, J = 1.5 Hz), 7.17 (t, 1 H, J = 1.5 Hz), 1.30 (s, 18H); Anal. Calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, C: 68.78 %, H: 6.46 %, N: 6.42 %, Found C: 68.82 %, H: 6.65 %, N: 6.56 %.

#### 例 6 : TZ161 の合成



NaH 97.6 mg (60 %、2.45 mmol) を n-ヘキサンで洗い、DMF 1 ml に懸濁した。  
アルデヒド I-4 (例 2 参照) 550 mg (1.63 mmol) を DMF 10 ml に溶かして加え、  
室温で 20 分攪拌した。ヨウ化メチル 0.19 ml (3.05 mmol) を加え、45 分攪拌し  
た。DMF を留去し、水を加えて塩化メチレンで抽出した。有機層を食塩水で洗い、  
MgSO<sub>4</sub> で脱水、溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢  
酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) で精製して、化合物 IV-1 を 389 mg (68 %) 得  
た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.90 (s, 1 H), 7.73 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.31 (t, 1 H, J = 1.8 Hz), 7.31 (t, 1 H, J = 1.8 Hz), 7.15 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.13 (d, 2 H, J = 1.8 Hz), 3.56 (s, 3 H), 1.14 (s, 18 H).

化合物 IV-1 385 mg (1.10 mmol)、2,4-チアゾリジンジオン 128 mg (1.10 mmol) を無水トルエン 8 ml に懸濁し、ピペリジン 26 mg (0.33 mmol) と酢酸 20 mg (0.33 mmol) を無水トルエン 3 ml に溶解した溶液を加えて 120 °C にて 1.5 時間還流した。反応液を氷水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水、溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) で精製して、TZ161 を 417 mg (84.5 %) 得た。

TZ161 : Yellow plate (酢酸エチル / n-ヘキサン); mp 265 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C) 7.70 (s, 1 H), 7.46 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.29 (t, 1 H, J = 1.5 Hz), 7.26 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.09 (d, 2 H, J = 1.5 Hz), 3.41 (s, 3 H), 1.12 (s, 18 H); Anal. Calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, C: 69.31 %, H: 6.71 %, N: 6.22 %, Found C: 69.01 %, H: 6.68 %, N: 5.93 %.

#### 例 7 : TZ163 の合成

3-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニルカルバモイル) ベンズアルデヒド (m-アミノ安息香酸メチルから化合物 I-4 と同様に合成) を出発原料として、例 6 の方法に従って TZ163 を合成した。

TZ163 : Yellow plates (酢酸エチル / n-ヘキサン); mp 195 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,

DMSO- $d_6$ , 30°C) 7.61 (s, 1 H), 7.46 (t, 1 H,  $J = 7.7$  Hz), 7.38 (m, 2H), 7.27 (t, 1 H,  $J = 1.8$  Hz), 7.14 (br s, 1 H), 7.08 (d, 2 H,  $J = 1.8$  Hz), 3.42 (s, 3 H), 1.11 (s, 18 H); Anal. Calcd. for  $C_{26}H_{30}N_2O_3S$ , C: 69.31 %, H: 6.71 %, N: 6.22 %, Found C: 69.41 %, H: 6.92 %, N: 5.99 %.

#### 例 8 : TZ165 の合成

チアゾリジン II-2 (例 4 参照) および 3,5-ジ-tert-ブチル-N-メチルアニリンを出発原料として、例 4 の方法に従って TZ165 を合成した (79 %)。

TZ165 : Pale yellow prisms (酢酸エチル/n-ヘキサン); mp 253-254 °C;  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 30°C) 7.67 (s, 1 H), 7.38 (d, 2 H,  $J = 8.4$  Hz), 7.29 (d, 2 H,  $J = 8.4$  Hz), 7.11 (s, 1 H), 6.93 (s, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 1.12 (s, 18 H); Anal. Calcd. for  $C_{26}H_{30}N_2O_3S$ , C: 69.31 %, H: 6.71 %, N: 6.22 %, Found C: 69.05 %, H: 6.53 %, N: 6.48 %.

#### 例 9 : TZ167 の合成

チアゾリジン III-2 (例 5 参照) および 3,5-ジ-tert-ブチル-N-メチルアニリンを出発原料として、例 5 の方法に従って TZ167 を合成した (76%)。

TZ167 : Colorless prisms (酢酸エチル/n-ヘキサン); mp 238 °C;  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 30°C) 7.58 (s, 1 H), 7.48 (m, 2 H), 7.23 (br s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 6.93 (d, 2 H,  $J = 1.5$  Hz), 3.44 (s, 3 H), 1.11 (s, 18 H); Anal. Calcd. for  $C_{26}H_{30}N_2O_3S$ , C: 69.31 %, H: 6.71 %, N: 6.22 %, Found C: 69.13 %, H: 6.78 %, N: 6.34 %.

#### 例 10 : TZ175 の合成

2,4-キシリジンとチアゾリジン II-2 (例 4 参照) を出発原料として、例 4 の方法に従って TZ175 を合成した (88 %)。

TZ175 : Pale pink powder (塩化メチレン/メタノール); mp 269 °C;  $^1H$ -NMR (400

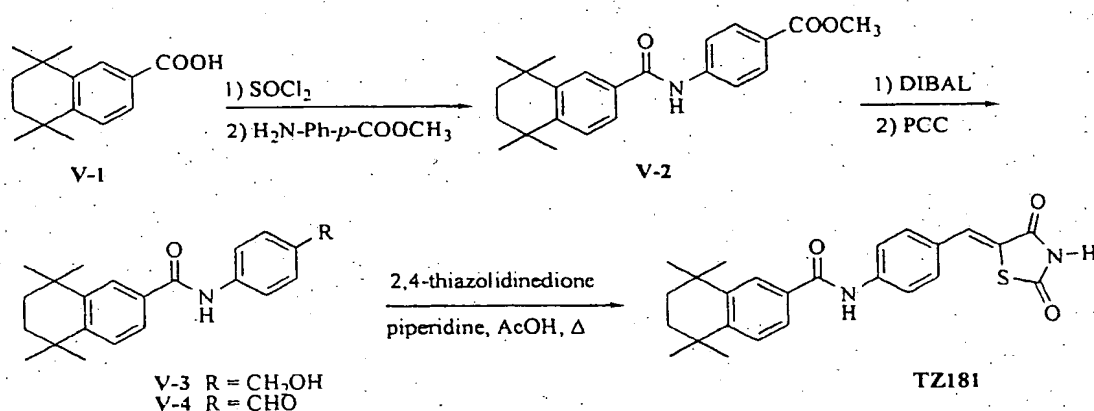
MHz, DMSO- $d_6$ , 30°C) 9.89 (s, 1 H), 8.08 (d, 2 H,  $J = 8.4$  Hz), 7.86 (s, 1 H), 7.73 (d, 2 H,  $J = 8.4$  Hz), 7.21 (d, 1 H,  $J = 8.1$  Hz), 7.08 (s, 1 H), 7.02 (d, 1 H,  $J = 8.1$  Hz), 2.29 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H); Anal. Calcd. for  $C_{19}H_{16}N_2O_3S$ , C: 64.76 %, H: 4.58 %, N: 7.95 %; Found C: 64.51 %, H: 4.67 %, N: 8.07 %.

#### 例 11 : TZ177 の合成

2,4-キシリジンとチアゾリジン III-2 (例 5 参照) を出発原料として、例 5 の方法に従って TZ177 を合成した (31 %)。

TZ177 : Colorless needles (塩化メチレン/メタノール); mp 245 °C;  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 30°C) 9.90 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.04 (d, 1 H,  $J = 7.7$  Hz), 7.87 (s, 1 H), 7.79 (d, 1 H,  $J = 8.1$  Hz), 7.68 (t, 1 H,  $J = 7.7$  Hz), 7.23 (d, 1 H,  $J = 8.1$  Hz), 7.09 (s, 1 H), 7.03 (d, 1 H,  $J = 8.1$  Hz), 2.29 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H); Anal. Calcd. for  $C_{19}H_{16}N_2O_3S$ , C: 64.76%, H: 4.58 %, N: 7.95 %; Found C: 64.57 %, H: 4.41 %, N: 7.89 %.

#### 例 12 : TZ181 の合成



5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8- テトラメチル-2- ナフトエ酸(V-1) 700 mg (3.01 mmol) をチオニルクロライド 8 ml に懸濁し、DMF を 1 滴加えて室温で 2



時間攪拌した。チオニルクロライドを留去し、p-アミノ安息香酸メチル 450 mg (2.98 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン 5 mg を加え、無水ピリジン 20 ml に溶かし、室温で一晩攪拌した。反応液を 2 N 塩酸に開け、酢酸エチルで抽出した。有機層を 2 N 塩酸、水、食塩水で洗い、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濃縮して、化合物 V-2 を得た (97 %)。

化合物 V-2 183 mg (0.50 mmol) を THF 10 ml に溶かし、 $-45^\circ\text{C}$  にて DIBAL 1.5 ml (1 M トルエン溶液、1.5 mmol) を徐々に加えた。30 分後、反応液を 2 N 塩酸に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗い、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水、溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：塩化メチレン = 1 : 3) で精製して、化合物 V-3 を 142 mg (84 %) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.86 (d, 1 H,  $J = 2.2$  Hz), 7.78 (br s, 1 H), 7.63 (d, 2 H,  $J = 8.4$  Hz), 7.55 (dd, 1 H,  $J = 2.0, 8.2$  Hz), 7.40 (d, 1 H,  $J = 8.8$  Hz), 7.37 (d, 2 H,  $J = 8.4$  Hz), 4.68 (s, 2 H), 1.72 (s, 4 H), 1.33 (s, 6 H), 1.31 (s, 6 H)。

化合物 V-3 140 mg (0.42 mmol) をメタノールフリー塩化メチレン 10 ml に溶かし、PCC 100 mg (0.46 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン) で精製して、化合物 V-4 を 99 mg (71 %) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.95 (s, 1 H), 7.92 (br s, 1 H), 7.91 (d, 2 H,  $J = 8.8$  Hz), 7.87 (d, 1 H,  $J = 1.8$  Hz), 7.84 (d, 2 H,  $J = 8.8$  Hz), 7.56 (dd, 1 H,  $J = 2.0, 8.3$  Hz), 7.43 (d, 1 H,  $J = 8.4$  Hz), 1.73 (s, 4 H), 1.34 (s, 6 H), 1.32 (s, 6 H)。

化合物 V-4 73 mg (0.22 mmol)、2,4-チアゾリジンジオン 30 mg (0.26 mmol) を無水トルエン 4 ml に懸濁した。ピペリジン  $173\mu\text{l}$  と酢酸  $100\mu\text{l}$  を無水トルエン 25 ml に溶かし、その溶液 3 ml を加えて  $120^\circ\text{C}$  にて 2 時間還流した。反応液を氷水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を 2 N 塩酸、水で洗い、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水、溶媒を濃縮して TZ181 を 100 mg (定量的) 得た。

TZ181 : Yellow needles (酢酸エチル/n-ヘキサン); mp 288-290 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C) 12.52 (s, 1 H), 10.36 (s, 1 H), 7.94 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.88 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 7.76 (s, 1 H), 7.71 (dd, 2 H, J = 2.2, 8.4 Hz), 7.60 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.48 (d, 1 H, J = 98.3 Hz), 1.68 (s, 4 H), 1.31 (s, 6 H), 1.28 (s, 6 H); Anal. Calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, C: 69.10 %, H: 6.03 %, N: 6.45 %; Found C: 69.05 %, H: 6.23 %, N: 6.55 %.

例 13 : TZ183 の合成

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8- テトラメチル-2- ナフトエ酸(V-1) と m-アミノ安息香酸メチルを出発原料として、例 12 の方法に従って TZ183 を合成した。

TZ183 : Colorless powder (酢酸エチル/n-ヘキサン); mp 183 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C) 10.29 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H, J = 1.8 Hz), 7.76 (d, 1 H, J = 1.8 Hz), 7.26 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 6.71 (dd, 1 H, J = 8.4 Hz, 1.8 Hz), 6.50 (t, 1 H, J = 7.7 Hz), 6.49 (d, 1 H, J = 8.1 Hz), 6.35 (d, 1 H, J = 2.1 Hz), 1.69 (s, 4 H), 1.31 (s, 6 H), 1.28 (s, 6 H); Anal. Calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, C: 69.10 %, H: 6.03 %, N: 6.45 %; Found C: 68.81 %, H: 5.92 %, N: 6.51 %.

例 14 : TZ185 の合成

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8- テトラメチル-2- ナフチルアミンとチアゾリジン II-2 (例 4 参照) を出発原料として、例 4 の方法に従って TZ185 を合成した。

TZ185 : Pale orange plates (酢酸エチル/n-ヘキサン); mp 234 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 30 °C) 10.18 (s, 1 H), 8.07 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.86 (s, 1 H), 7.73 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.68 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 7.57 (dd, 1 H, J = 8.4 Hz, 2.2 Hz), 7.28 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 1.65 (s, 4 H), 1.25 (s, 6 H), 1.24 (s, 6 H); Anal. Calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, C: 69.10 %, H: 6.03 %, N: 6.45 %;

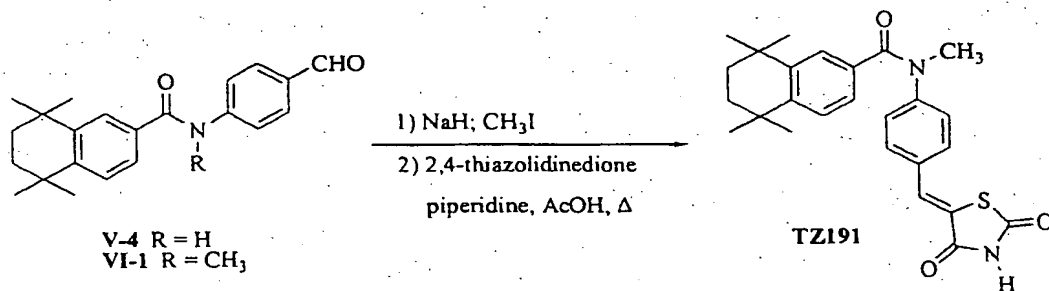
Found C: 69.40 %, H: 6.10 %, N: 6.55 %.

#### 例 15 : TZ187 の合成

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8- テトラメチル-2- ナフチルアミンとチアゾリジン III-2 (例 5 参照) を出発原料として、例 5 の方法に従って TZ187 を合成した。

TZ187 : Colorless plates (酢酸エチル/n-ヘキサン); mp 187 °C; <sup>1</sup>H-NMR (40 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C) 10.18 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.03 (d, 2 H, J = 7.7 Hz), 7.87 (s, 1 H), 7.78 (d, 1 H, J = 7.7 Hz), 7.68 (t, 1 H, J = 7.7 Hz), 7.68 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 7.56 (dd, 1 H, J = 8.8 Hz, 2.2 Hz), 7.29 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 1.65 (s, 4 H), 1.26 (s, 6 H), 1.24 (s, 6 H); Anal. Calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, C: 69.10 %, H: 6.03 %, N: 6.45 %; Found C: 68.81%, H: 6.21 %, N: 6.37 %.

#### 例 16 : TZ191 の合成



NaH 18 mg (60 %、0.45 mmol) を n-ヘキサンで洗い、DMF 1 ml に懸濁した。アルデヒド V-4 (例 12 参照) 100 mg (0.30 mmol) を DMF 4 ml に溶かして加え、室温で 15 分攪拌した。ヨウ化メチル 0.07 ml (1.12 mmol) を加え、30 分攪拌した。DMF を留去し、水を加えて塩化メチレンで抽出した。有機層を食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水後、溶媒を濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) で精製して、化合物 VI-1 を 388.9 mg (63 %)

得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.92 (s, 1 H), 7.75 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.24 (dd, 1 H, J = 8.1, 1.8 Hz), 7.19 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 7.18 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 7.04 (d, 1 H, J = 1.8 Hz), 3.55 (s, 3 H), 1.60 (m, 4 H), 1.20 (s, 6 H), 0.93 (s, 6 H).

化合物 VI-1 60 mg (0.17 mmol)、2,4-チアゾリジンジオン 20 mg (0.17 mmol) を無水トルエン 4 ml に懸濁し、ピペリジン 4.4 mg (0.052 mmol) と酢酸 3.1 mg (0.052 mmol) を無水トルエン 0.5 ml に溶解した溶液を加えて 120 °C にて 40 分還流した。反応液を氷水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水、溶媒を濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) で精製して、TZ191 を 417 mg (93 %) 得た。

TZ191 : Yellow powder (酢酸エチル / n-ヘキサン); mp 235 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C) 7.71 (s, 1 H), 7.48 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.28 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.27 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 7.22 (dd, 1 H, J = 8.4, 1.5 Hz), 6.98 (d, 1 H, J = 1.8 Hz), 3.40 (s, 3 H), 1.53 (m, 4 H), 1.17 (s, 6H), 0.89 (s, 6 H); Anal. Calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, C: 69.62 %, H: 6.29 %, N: 6.24 %, Found C: 69.33 %, H: 6.38 %, N: 6.31 %.

#### 例 17 : TZ193 の合成

3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフチルカルバモイル)ベンズアルデヒド (m-アミノ安息香酸メチルから化合物 V-4 と同様に合成) を出発原料として、例 16 の方法に従って TZ193 を合成した。

TZ193 : Colorless plates (酢酸エチル / n-ヘキサン); mp 188 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C) 7.64 (s, 1 H), 7.47 (t, 1 H, J = 7.7 Hz), 7.38 (m, 2 H), 7.24 (d, 1 H, J = 8.1 Hz), 7.16 (dd, 1 H, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.03 (d, 1 H, J = 1.8 Hz), 3.41 (s, 3 H), 1.52 (s, 4 H), 1.14 (s, 6 H), 0.91 (s, 6 H); Anal.

Calcd. for  $C_{26}H_{28}N_2O_3S$ , C: 69.62 %, H: 6.29 %, N: 6.24 %, Found C: 69.65 %, H: 6.16 %, N: 6.08 %.

例 18 : TZ195 の合成

チアゾリジン II-2 (例 4 参照) および 5,6,7,8-テトラヒドロ-N,5,5,8,8-ペンタメチル-2-ナフチルアミンとから例 4 の方法に従って合成した (80 %)。

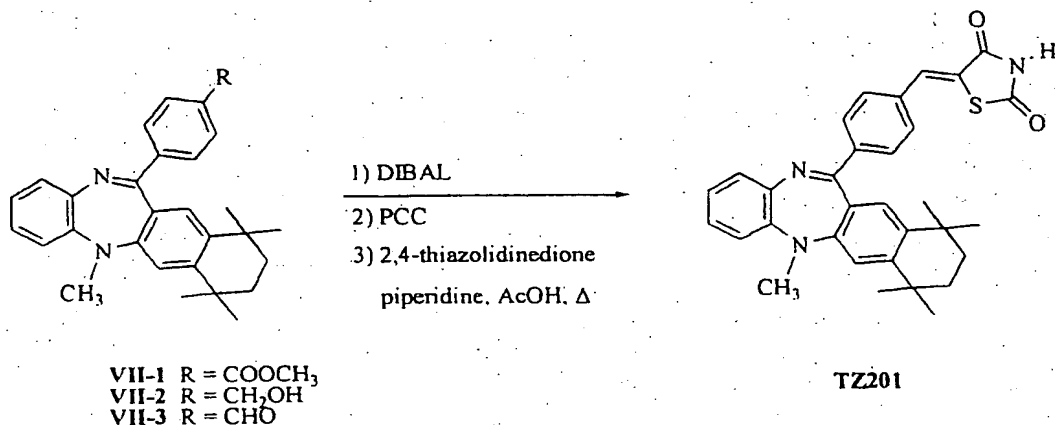
TZ195 : Pale yellow plates (酢酸エチル/n-ヘキサン); mp 233 °C;  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ , 30°C) 7.69 (s, 1 H), 7.39 (d, 2 H,  $J = 8.1$  Hz), 7.31 (d, 2 H,  $J = 8.1$  Hz), 7.26 (d, 2 H,  $J = 8.8$  Hz), 7.06 (dd, 1 H,  $J = 8.4, 2.6$  Hz), 6.83 (br s, 1 H), 3.37 (s, 3 H), 1.50 (m, 4 H), 1.16 (s, 6 H), 0.91 (s, 6 H); Anal. Calcd. for  $C_{26}H_{28}N_2O_3S$ , C: 69.62 %, H: 6.29 %, N: 6.24 %, Found C: 69.38 %, H: 6.42 %, N: 6.02 %.

例 19 : TZ197 の合成

チアゾリジン III-2 (例 5 参照) および 5,6,7,8-テトラヒドロ-N,5,5,8,8-ペンタメチル-2-ナフチルアミンから例 5 の方法に従って合成した (70 %)。

TZ197 : Pale yellow prisms (酢酸エチル/n-ヘキサン); mp 237 °C;  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ , 30°C) 7.59 (s, 1 H), 7.48 (d, 1 H,  $J = 7.0$  Hz), 7.42 (m, 2 H), 7.24 (d, 1 H,  $J = 8.4$  Hz), 7.19 (s, 1 H), 7.04 (dd, 1 H,  $J = 8.4, 2.2$  Hz), 6.85 (d, 1 H,  $J = 2.2$  Hz), 3.41 (s, 3 H), 1.51 (s, 4 H), 1.14 (s, 6 H), 0.91 (s, 6 H); Anal. Calcd. for  $C_{26}H_{28}N_2O_3S$ , C: 69.62 %, H: 6.29 %, N: 6.24 %, Found C: 69.51 %, H: 6.37 %, N: 6.27 %.

## 例 20 : TZ201 の合成



エステル体 VII-1 110 mg (0.24 mmol) を THF 10 ml に溶かし、 $-20^{\circ}\text{C}$  にて DIBAL 1.5 ml (1 M トルエン溶液、1.5 mmol) を徐々に加えた。3 時間後、反応液を 2 N 塩酸に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗い、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水、溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : 塩化メチレン = 1 : 4) で精製して化合物 VII-2 を 100 mg (97 %) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.81 (d, 2 H,  $J = 8.4$  Hz), 7.40 (d, 2 H,  $J = 8.4$  Hz), 7.31 (d, 1 H,  $J = 7.3$  Hz), 7.13 (dt, 1 H,  $J = 1.8, 7.3$  Hz), 7.08 (dt, 1 H,  $J = 1.5, 7.3$  Hz), 6.97 (dd, 1 H,  $J = 1.5, 7.7$  Hz), 6.94 (s, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 4.77 (d, 2 H,  $J = 4.4$  Hz), 3.25 (s, 3 H), 1.64 (m, 4 H), 1.32 (s, 3 H), 1.26 (s, 3 H), 1.14 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H).

化合物 VII-2 100 mg (0.24 mmol) をメタノールフリー塩化メチレン 10 ml に溶かし、PCC 60 mg (0.28 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : 塩化メチレン = 1 : 50) で精製して、化合物 VII-3 を 72 mg (72 %) 得た。

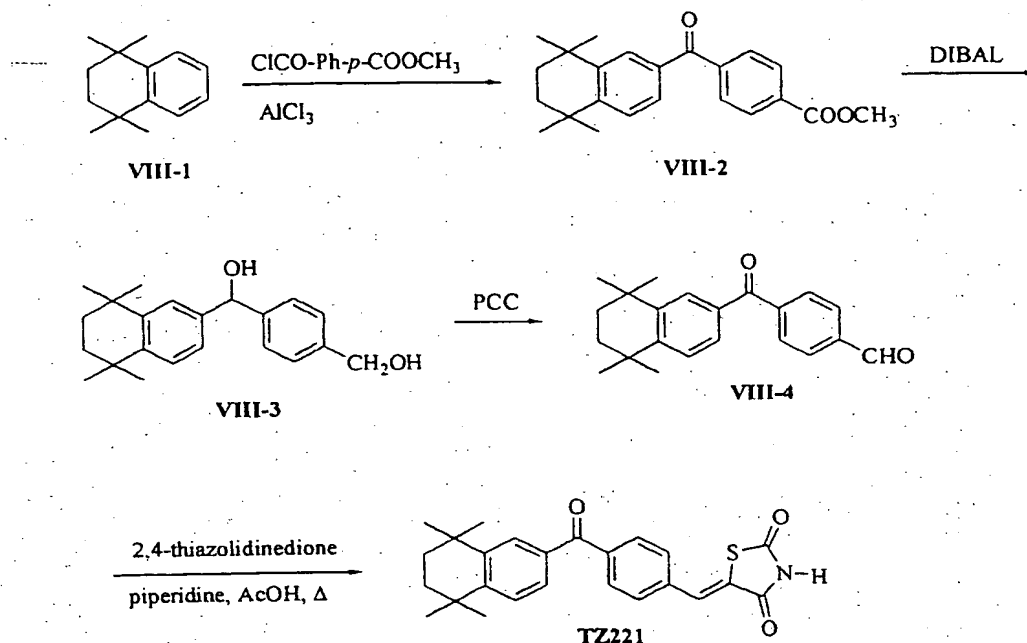
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 10.10 (s, 1 H), 7.98 (d, 2 H,  $J = 8.0$  Hz), 7.92 (d, 2 H,  $J = 8.8$  Hz), 7.32 (d, 1 H,  $J = 7.7$  Hz), 7.17 (dt, 1 H,  $J = 1.5, 8.0$  Hz), 7.10 (dt, 1 H,  $J = 1.5, 7.7$  Hz), 6.98 (dd, 1 H,  $J = 1.5, 8.1$  Hz), 6.93 (s,

1 H), 6.86 (s, 1 H), 3.26 (s, 3 H), 1.65 (m, 4 H), 1.32 (s, 3 H), 1.27 (s, 3 H), 1.12 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H).

化合物 VII-3 70 mg (0.17 mmol)、2,4-チアゾリジンジオン 20 mg (0.17 mmol) を無水トルエン 4 ml に懸濁した。ピペリジン 173  $\mu$ l と酢酸 100  $\mu$ l を無水トルエン 25 ml に溶かし、その溶液 2.5 ml を加えて 120  $^{\circ}$ C にて 2 時間還流した。反応液を氷水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を 2 N 塩酸、水で洗い、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水、溶媒を濃縮して TZ201 を 73 mg (84 %) 得た。

TZ201 : Red needles (酢酸エチル/メタノール); mp  $> 300$   $^{\circ}$ C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $30^{\circ}\text{C}$ ) 12.62 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.82 (d, 2 H,  $J = 8.7\text{Hz}$ ), 7.69 (d, 2 H,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.16-7.22 (m, 2 H), 7.09 (m, 2 H), 7.06 (s, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 3.21 (s, 3 H), 1.62 (m, 4 H), 1.30 (s, 3 H), 1.26 (s, 3 H), 1.13 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H); Anal. Calcd. for  $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ , C: 71.23 %, H: 6.16 %, N: 7.79 %; Found C: 71.12 %, H: 6.02 %, N: 7.71 %.

## 例 21 : TZ221 の合成



1,2,3,4-テトラヒドロ-1,1,4,4- テトラメチルナフタレン (VIII-1) 1.00 g (5.32 mmol) およびテレフタル酸モノメチルエステルクロリド 1.06 g (5.32 mmol) をメタノールフリー塩化メチレン 20ml に溶かし、塩化アルミニウム 1.42 g (10.64 mmol) を氷冷下に加え、その後 30 分還流した。反応液を氷水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、食塩水で洗い、 $\text{MgSO}_4$  で脱水、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 1:20 ついで 1:10) で精製して、化合物 VIII-2 を 1.30 g (70%) 得た。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.14 (d, 2 H,  $J = 8.4$  Hz), 7.83 (d, 2 H,  $J = 8.4$  Hz), 7.78 (d, 1 H,  $J = 1.8$  Hz), 7.53 (dd, 1 H,  $J = 8.4, 1.8$  Hz), 7.40 (d, 1 H,  $J = 8.0$  Hz), 3.97 (s, 3 H), 1.72 (s, 4 H), 1.32 (s, 6 H), 1.29 (s, 6 H)。

化合物 VIII-2 1.20 g (3.43 mmol) をアルゴン置換下、THF 15 ml にとかして、 $-78^\circ\text{C}$  にて攪拌しながら DIBAL 13.7ml (1 M トルエン溶液、13.7 mmol) を徐々に滴下した。1 時間後、反応液を 1 N 塩酸に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。



有機層を食塩水で洗い、 $\text{MgSO}_4$  で脱水、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：3）で精製したところ、ケトンのみが還元された化合物（937.5 mg）を得たので、再び、DIBAL により  $0^\circ\text{C}$ 、30 分にて還元し、同様の後処理により化合物 VIII-3 を 896 mg（81 %）得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.40 (d, 2 H,  $J = 8.1$  Hz), 7.34 (m, 3 H), 7.25 (d, 1 H,  $J = 8.0$  Hz), 7.05 (dd, 1 H,  $J = 8.0, 1.8$  Hz), 5.80 (s, 1 H), 4.68 (s, 2 H), 2.15 (br s, 1 H), 1.67 (s, 4 H), 1.26 (s, 6 H), 1.25 (s, 6 H).

アルミナ 4.70 g と PCC 2.65 g (12.3 mmol) をメタノールフリー塩化メチレン 10 ml にアルゴン置換下懸濁し、化合物 VIII-3 810 mg (2.50 mmol) をメタノールフリー塩化メチレン 10 ml に溶解して徐々に加えた。1 時間後、反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：*n*-ヘキサン＝1：7）により精製して、化合物 VIII-4 を 798 mg (99.7%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 10.14 (s, 1 H), 8.00 (d, 2 H,  $J = 8.4$  Hz), 7.91 (d, 2 H,  $J = 8.1$  Hz), 7.80 (d, 1 H,  $J = 1.8$  Hz), 7.53 (dd, 1 H,  $J = 8.4, 2.2$  Hz), 7.41 (d, 1 H,  $J = 8.1$  Hz), 1.73 (s, 4 H), 1.32 (s, 6 H), 1.30 (s, 6 H).

化合物 VIII-4 790 mg (2.47 mmol)、2,4-チアゾリジンジオン 319 mg (2.72 mmol) を無水トルエン 20 ml に懸濁し、ピペリジン 63 mg (0.74 mmol) と酢酸 45 mg (0.74 mmol) を無水トルエン 8 ml に溶解した溶液を加えて  $120^\circ\text{C}$  にて 3 時間還流した。反応液を氷水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗い、 $\text{MgSO}_4$  で脱水、濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：2）で精製して、TZ221 を 328 mg (32 %) 得た。

TZ221 : Colorless powder (酢酸エチル/*n*-ヘキサン); mp  $204^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.46 (s, 1 H), 7.90 (d, 2 H,  $J = 8.4$  Hz), 7.80 (d, 1 H,  $J = 1.8$  Hz), 7.60 (d, 2 H,  $J = 8.1$  Hz), 7.53 (dd, 1 H,  $J = 8.0, 1.8$  Hz), 7.41 (d, 1 H,  $J = 8.1$  Hz), 1.73 (s, 4 H), 1.33 (s, 6 H), 1.31 (s, 6 H); Anal. Calcd. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$ , C, 71.57%; H, 6.01%; N, 3.34%; Found, C, 71.28%; H, 5.92%; N, 3.09%.

## 例 22 : TZ223 の合成

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4- テトラメチルナフタレン (VIII-1) とイソフタル酸モノメチルエステルクロリドを出発原料として、例 21 の方法に従って TZ223 を合成した。

TZ223 : Yellow prisms (酢酸エチル/n-ヘキサン); mp 189 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.46 (br s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.86 (d, 1 H, J = 7.7 Hz), 7.81 (d, 1 H, J = 1.8 Hz), 7.70 (d, 1 H, J = 7.7 Hz), 7.61 (t, 1 H, J = 7.7 Hz), 7.52 (dd, 1 H, J = 8.1, 1.8 Hz), 7.42 (d, 1 H, J = 8.1 Hz), 1.73 (s, 4 H), 1.33 (s, 6 H), 1.31 (s, 6 H); Anal. Calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>S, C: 71.57 %, H: 6.01 %, N: 3.34 %; Found, C: 71.64 %, H: 6.16 %, N: 3.19 %.

## 例 23 : TZ225 の合成

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4, 6- ペンタメチルナフタレンとテレフタル酸モノメチルエステルクロリドを出発原料として、例 21 の方法に従って TZ225 を合成した。

TZ225 : Yellow prisms (酢酸エチル/n-ヘキサン); mp 245 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.67 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 7.90 (s, 1 H), 7.58 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 7.26 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 1.70 (s, 4 H), 1.32 (s, 6 H), 1.22 (s, 6 H); Anal. Calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>S, C: 72.03 %, H: 6.28 %, N: 3.23 %; Found, C: 71.87 %, H: 6.35 %, N: 3.14 %.

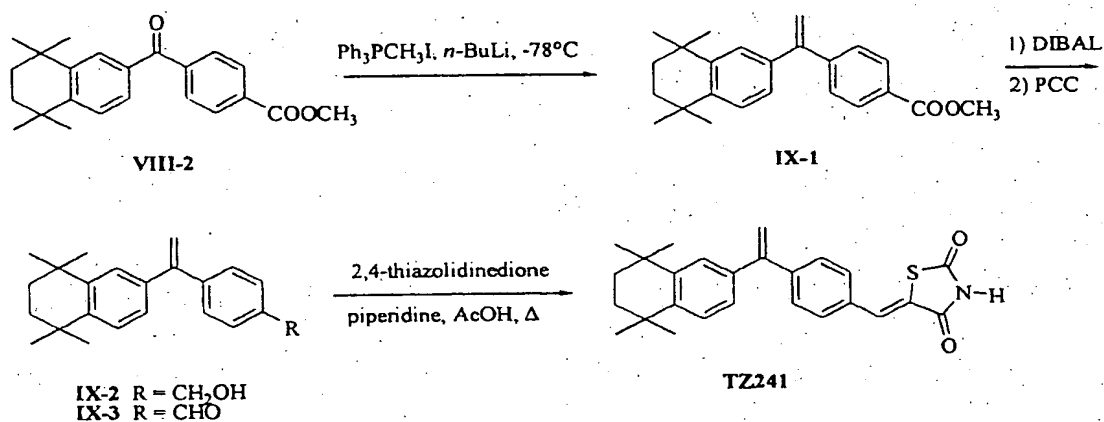
## 例 24 : TZ227 の合成

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4, 6- ペンタメチルナフタレンとイソフタル酸モノメチルエステルクロリドを出発原料として、例 21 の方法に従って TZ227 を合成した。

TZ227 : Pale yellow prisms (酢酸エチル/n-ヘキサン); mp 191 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400

MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.40 (s, 1 H), 7.87–7.92 (m, 2 H), 7.86 (s, 1 H), 7.69 (d, 1 H,  $J = 7.7$  Hz), 7.59 (t, 1 H,  $J = 7.7$  Hz), 7.25 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 1.71 (s, 4 H), 1.33 (s, 6 H), 1.22 (s, 6 H); Anal. Calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}$ , C: 72.03 %, H: 6.28 %, N: 3.23 %; Found, C: 72.21 %, H: 6.37 %, N: 2.96 %.

例 25 : TZ241 の合成



$\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{I}$  4.04 g (10.1 mmol)を 5 ml の THF に懸濁し、 $-78^\circ\text{C}$ で  $n$ -ブチルリチウム 8.36 ml (13.4 mmol)を加え 15 分攪拌した。化合物 VIII-2 2.35 g (6.71 mmol)を 12 ml の THF に溶かして加え 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を  $\text{MgSO}_4$  で脱水、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: $n$ -ヘキサン = 1:12.5) で精製して、化合物 IX-1 を 680 mg (30 %)得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.00 (d, 2 H,  $J = 8.6$  Hz), 7.43 (d, 2 H,  $J = 8.4$  Hz), 7.26 (d, 1 H,  $J = 8.1$  Hz), 7.22 (d, 1 H,  $J = 1.8$  Hz), 7.07 (dd, 1 H,  $J = 8.3, 2.2$  Hz), 5.53 (d, 1 H,  $J = 1.1$  Hz), 5.47 (d, 1 H,  $J = 1.1$  Hz), 3.93 (s, 3 H), 1.69 (s, 4 H), 1.30 (s, 6 H), 1.23 (s, 6 H).

化合物 IX-1 675 mg (2.01 mmol)を THF 5 ml に溶かし、 $-78^\circ\text{C}$ にて DIBAL 6.0 ml (1 M トルエン溶液、6.0 mmol)を徐々に加え、その後  $0^\circ\text{C}$ で 30 分攪拌した。反応液を 1 N 塩酸に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗い、

MgSO<sub>4</sub> で脱水、濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1:3）で精製して、化合物 IX-2 を 619mg（定量的）得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.35 (m, 4 H), 7.27 (d, 1 H, J = 1.8 Hz), 7.25 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 7.08 (dd, 1 H, J = 8.4, 2.2 Hz), 5.44 (d, 1 H, J = 1.5 Hz), 5.40 (d, 1 H, J = 1.1 Hz), 4.72 (s, 2 H), 1.69 (s, 4 H), 1.29 (s, 6 H), 1.24 (s, 6 H).

化合物 IX-2 620 mg (2.01 mmol) をメタノールフリー塩化メチレン 10 ml に溶かし、PCC 866 mg (4.02 mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1:8）で精製して、化合物 IX-3 を 428.5 mg (70%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.03 (s, 1 H), 7.85 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.53 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.27 (d, 1 H, J = 8.1 Hz), 7.23 (d, 1 H, J = 1.8 Hz), 7.06 (dd, 1 H, J = 8.1, 1.8 Hz), 5.57 (d, 1 H, J = 1.1 Hz), 5.51 (d, 1 H, J = 0.7 Hz), 1.70 (s, 4 H), 1.30 (s, 6 H), 1.24 (s, 6 H).

化合物 XII-4 420 mg (1.37 mmol)、2,4-チアゾリジンジオン 162 mg (1.38 mmol) を取って無水トルエン 8 ml に懸濁し、ピペリジン 32 mg (0.38 mmol) と酢酸 23 mg (0.38 mmol) を無水トルエン 4 ml に溶解した溶液を加えて 120°C にて 2 時間還流した。反応液を氷水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水、濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1:4）で精製して、TZ241 を 449.2 mg (81 %) 得た。

TZ241 : Pale yellow needles (酢酸エチル/n-ヘキサン); mp 198 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.42 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.48 (m, 4 H), 7.27 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 7.24 (d, 1 H, J = 1.8 Hz), 7.06 (dd, 1 H, J = 8.4, 1.8 Hz), 5.52 (s, 1 H), 5.51 (s, 1 H), 1.70 (s, 4 H), 1.30 (s, 6 H), 1.25 (s, 6 H); Anal. Calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>S, C: 74.79 %, H: 6.52 %, N: 3.35 %; Found C: 74.59 %, H: 6.51 %, N: 3.32 %.

## 例 26 : TZ243 の合成

m-(5,6,7,8- テトラヒドロ-5,5,8,8- テトラメチル-2- ナフトイル) 安息香酸メチルを出発原料として例 25 の方法に従って TZ243 を合成した。

TZ243 : Colorless powder (酢酸エチル/n-ヘキサン); mp 168 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.30 (br s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.46 (m, 4 H), 7.28 (d, 1 H, J = 8.1 Hz), 7.25 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 7.05 (dd, 1 H, J = 8.1 Hz, 2.2 Hz), 5.51 (d, 1 H, J = 0.7 Hz), 5.46 (d, 1 H, J = 1.1 Hz), 1.70 (s, 4 H), 1.33 (s, 6 H), 1.25 (s, 6 H); Anal. Calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>S · 1/4H<sub>2</sub>O, C: 74.00 %, H: 6.57 %, N: 3.32 %; Found C: 74.00 %, H: 6.60 %, N: 3.36%.

## 例 27 : TZ245 の合成

Ph<sub>3</sub>PCH<sub>2</sub>I 1.09 g (2.70 mmol) を 5 ml の THF に懸濁し、-78 °C で n-ブチルリチウム 2.22 ml (3.56 mmol) を加え 15 分攪拌した。TZ225 (例 23 参照) 800 mg (1.78 mmol) を 6 ml の THF に溶かして加え、1 時間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を MgSO<sub>4</sub> で脱水、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) で精製して、TZ245 を 52 mg (6.5 %) 得た。

TZ245 : Pale yellow powder (酢酸エチル/n-ヘキサン); mp 281 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.29 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.42 (m, 4 H), 7.12 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 5.83 (d, 1 H, J = 1.1 Hz), 5.32 (d, 1 H, J = 1.1 Hz), 1.96 (s, 3 H), 1.70 (s, 4 H), 1.31 (s, 6 H), 1.28 (s, 6 H); Anal. Calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>S, C: 75.14 %, H: 6.77 %, N: 3.25 %; Found C: 74.86 %, H: 6.81 %, N: 3.33 %.

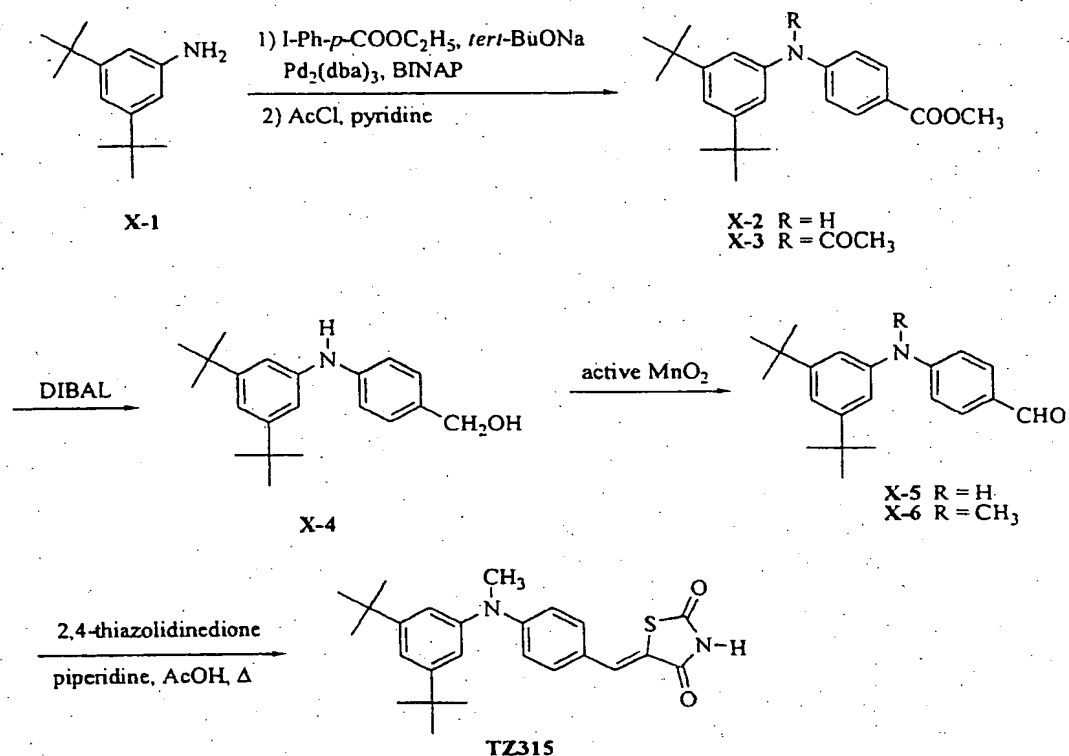
## 例 28 : TZ247 の合成

m-(5,6,7,8- テトラヒドロ-3,5,5,8,8- ペンタメチル-2- ナフトイル) 安息香酸メチルを出発原料として例 25 の方法に従って TZ247 を合成した。

TZ247 : Pale yellow powder (酢酸エチル/n-ヘキサン); mp 185 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400

MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.19 (br s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.49 (d, 1 H,  $J = 7.7$  Hz), 7.43 (t, 1 H,  $J = 7.7$  Hz), 7.37 (d, 1 H,  $J = 7.7$  Hz), 7.25 (s, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 5.80 (d, 1 H,  $J = 1.1$  Hz), 5.31 (d, 1 H,  $J = 1.1$  Hz), 1.96 (s, 3 H), 1.72 (s, 4 H), 1.32 (s, 6 H), 1.29 (s, 6 H); Anal. Calcd. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{S}$ , C: 75.14 %, H: 6.77 %, N: 3.25 %; Found C: 74.85 %, H: 6.72 %, N: 2.98 %.

## 例 29 : TZ315 の合成



3,5-ジ-tert-ブチルアニリン(X-1) 1.00 g (4.88 mmol)、4-ヨード安息香酸エチル 1.37 g (4.95 mmol)、*tert*-BuONa 549 mg (5.68 mmol) を無水トルエン 15 ml に溶かし、アルゴン置換下、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム(0) 91 mg、(R)-BINAP 139 mg (0.22 mmol) を入れ、100 °C で1時間攪拌した。室温まで冷やした後、エーテルで抽出した。有機層を食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1 : 6) で精製して、化合物 X-2 を 0.94 g (55%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.92 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.14 (t, 1 H, J = 1.8 Hz), 7.02 (d, 2 H, J = 1.8 Hz), 6.96 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 4.33 (q, 2 H, J = 7.3 Hz), 1.37 (t, 3 H, J = 7.3 Hz), 1.32 (s, 18 H)。

化合物 X-2 935 mg (2.65 mmol) を無水ベンゼン 10 ml に溶かし、アセチルク

ロライド 249 mg (3.18 mmol)、無水ピリジン 0.5 ml を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、希塩酸、食塩水で洗い、 $\text{MgSO}_4$  で脱水、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル： $n$ -ヘキサン = 1:4）で精製して、化合物 X-3 を 956 mg (92%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.99 (d, 2 H,  $J = 8.4$  Hz), 7.39 (s, 1 H), 7.34 (d, 2 H,  $J = 8.8$  Hz), 7.05 (d, 2 H,  $J = 1.8$  Hz), 4.35 (q, 2 H,  $J = 7.3$  Hz), 2.04 (s, 3 H), 1.37 (t, 1 H,  $J = 7.0$  Hz), 1.30 (s, 18 H).

化合物 X-3 950 mg (2.40 mmol) をアルゴン置換下、THF 8 ml にとかし、 $-78^\circ\text{C}$  にて攪拌しながら DIBAL 7.2 ml (1 M トルエン溶液、7.20 mmol) を徐々に滴下した。15 分後、反応液を 2 N 塩酸に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗い、 $\text{MgSO}_4$  で脱水、濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル： $n$ -ヘキサン = 1:2）で精製して、化合物 X-4 を 412 mg (55%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.27 (m, 3 H), 7.04 (m, 3 H), 6.96 (d, 2 H,  $J = 1.5$  Hz), 4.61 (s, 2 H), 1.31 (s, 18 H).

化合物 X-4 400 mg (1.29 mmol) をメタノールフリー塩化メチレン 8 ml に溶かし、活性  $\text{MnO}_2$  1.32 g (85 %、12.9 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液を濾過した後、濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル： $n$ -ヘキサン = 1:8 ついで 1:4）で精製して、化合物 X-5 を 184 mg (46%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.78 (s, 1 H), 7.74 (d, 2 H,  $J = 8.8$  Hz), 7.20 (t, 1 H,  $J = 1.8$  Hz), 7.05 (d, 1 H,  $J = 1.8$  Hz), 6.99 (d, 2 H,  $J = 8.4$  Hz), 6.17 (s, 1 H), 1.33 (s, 18 H).

$\text{NaH}$  34 mg (60%, 0.87 mmol) を  $n$ -ヘキサンで洗い、DMF 1 ml に懸濁した。化合物 X-5 180 mg (0.58 mmol) を DMF 5 ml に溶かして加え、室温で 15 分攪拌した。この混合物に  $\text{CH}_3\text{I}$  0.14 ml (2.25 mmol) を加え更に 1 時間攪拌した。DMF を留去し、残渣に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を食塩水で洗い、

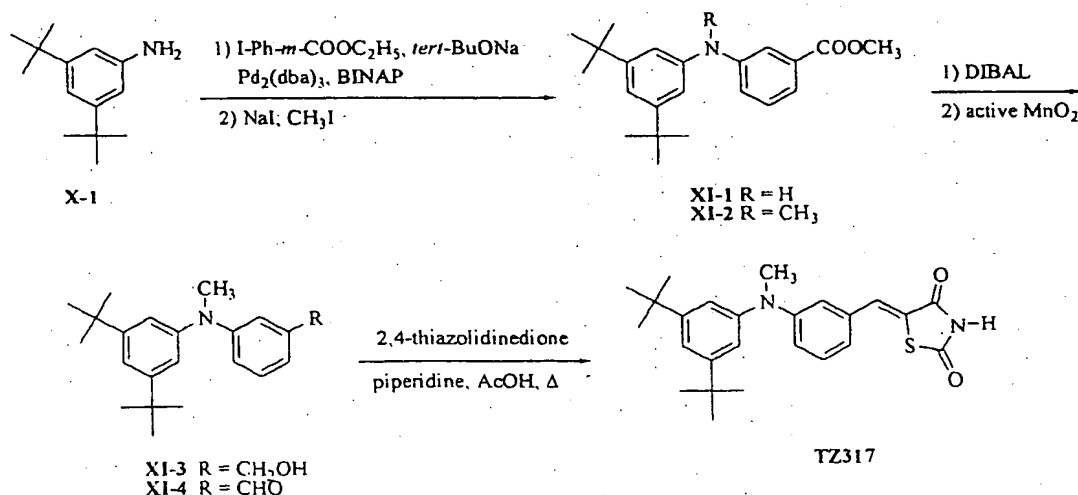


MgSO<sub>4</sub> で脱水、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 6）で精製して、化合物 X-6 を 173 mg（92%）得た。

<sup>1</sup>H-NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>） 9.75（s, 1 H）, 7.68（d, 2 H, J = 8.8 Hz）, 7.33（t, 1 H, J = 1.8 Hz）, 7.05（d, 2 H, J = 1.8 Hz）, 6.74（d, 2 H, J = 8.8 Hz）, 3.40（s, 3 H）, 1.33（s, 18 H）。

化合物 X-6 170 mg（0.53 mmol）および 2,4-チアゾリジンジオン 62 mg（0.53 mmol）を無水トルエン 4 ml に懸濁し、ピペリジン 13.4 mg（0.16 mmol）と酢酸 9.5 mg（0.16 mmol）を無水トルエン 1.6 ml に溶解した溶液を加えて 120 °C にて 1.5 時間還流した。反応液を氷水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 3）で精製して、TZ315 を 197 mg（89%）得た。TZ315 : Yellow needles（酢酸エチル/n-ヘキサン）; mp 254 °C; <sup>1</sup>H-NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>） 8.11（br s, 1 H）, 7.77（s, 1 H）, 7.34（m, 3 H）, 7.04（d, 1 H, J = 1.8 Hz）, 6.77（d, 2 H, J = 8.8 Hz）, 3.39（s, 3 H）, 1.33（s, 18 H）; Anal. Calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, C: 71.06%, H: 7.16%, N: 6.63%; Found C: 70.96 %, H: 7.17 %, N: 6.81 %.

### 例 30 : TZ317 の合成



3-ヨード安息香酸メチル 1.37 g (5.23 mmol)、3,5-ジ-tert-ブチルアニリン (X-1) 1.00 g (4.88 mmol)、tert-BuONa 549 mg (5.68 mmol) を無水トルエン 15 ml に溶かし、アルゴン置換下、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム(0) 91 mg、(R)-BINAP 139 mg (0.22 mmol) を入れ、80℃で1時間撹拌した。室温まで冷やした後、エーテルで抽出した。有機層を食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:8) で精製して、化合物 XI-1 (粗生成物) を 514 mg (31 %) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.87 (d, 1 H, J = 7.7 Hz), 7.75 (m, 1 H), 7.53 (m, 1 H), 7.29 (t, 1 H, J = 7.7 Hz), 7.07 (t, 1 H, J = 1.5 Hz), 6.98 (d, 2 H, J = 1.5 Hz), 3.88 (s, 3 H), 1.32 (s, 18 H).

NaH 88 mg (60 %, 2.21 mmol) を n-ヘキサンで洗い、DMF 1 ml に懸濁した。化合物 XI-1 (粗生成物) 500 mg (1.47 mmol) を DMF 8 ml に溶かして加え、室温で 15 分撹拌した。ヨウ化メチル 0.35 ml (5.62 mmol) を加えて 3 時間撹拌した。DMF を留去し、残渣に水を加えて塩化メチレンで抽出した。有機層を食塩水で洗う。MgSO<sub>4</sub> で脱水、溶媒留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:10) で精製して、化合物 XI-2 を 180 mg (34.5 %) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.60 (m, 1 H), 7.47 (d, 1 H, J = 7.7 Hz), 7.23 (t, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.17 (t, 1 H, J = 1.8 Hz), 7.04 (m, 1 H), 6.99 (d, 2 H, J = 1.8 Hz), 3.92 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 1.30 (s, 18 H).

化合物 XI-2 170 mg (0.48 mmol) をアルゴン置換下、THF 4 ml にとかし、-78℃にて撹拌しながら DIBAL 1.44 ml (1 M トルエン溶液、1.44 mmol) を徐々に滴下した。30 分後、2 N 塩酸に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水、溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:3) で精製して、化合物 XI-3 を 130 mg (83 %) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.20 (t, 1 H, J = 1.8 Hz), 7.14 (t, 1 H, J = 1.8 Hz),

6.98 (d, 2 H,  $J = 1.8$  Hz), 6.92 (s, 1 H), 6.81 (d, 2 H,  $J = 8.1$  Hz), 4.62 (d, 2 H,  $J = 5.9$  Hz), 3.34 (s, 3 H), 1.30 (s, 18 H).

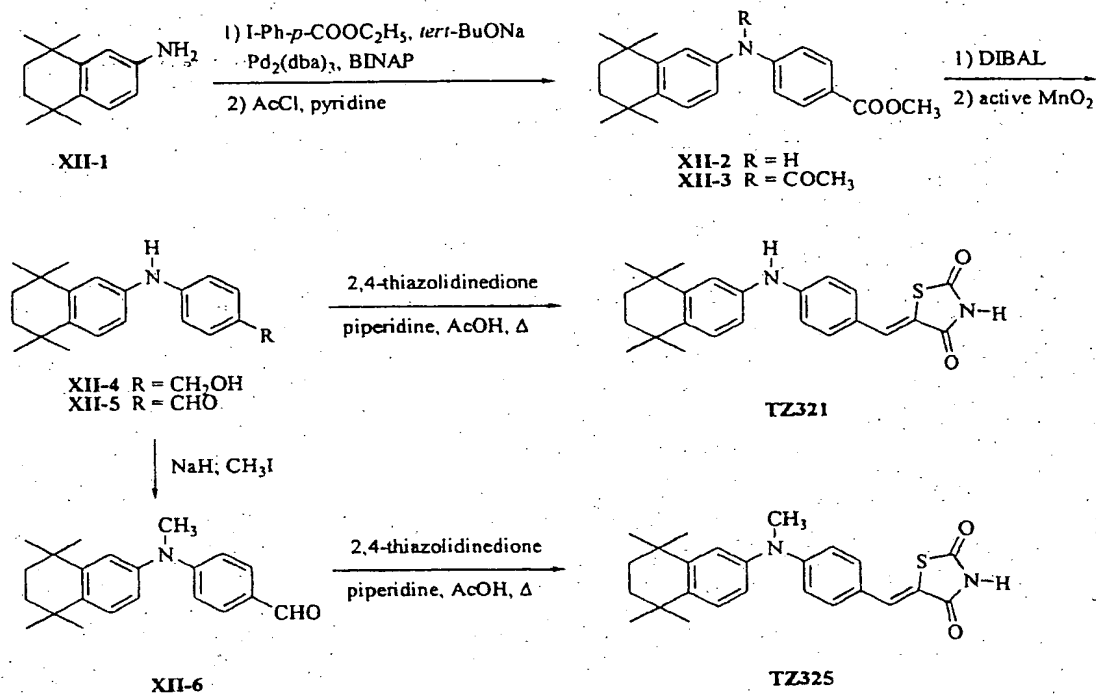
化合物 XI-3 125 mg (0.38 mmol) をメタノールフリー塩化メチレン 4 ml に溶かし、活性  $\text{MnO}_2$  394 mg (85 %、3.85 mmol) を加え、室温で 6.5 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 6) で精製して、化合物 XI-4 を 43.5 mg (35 %) 得た (XI-3 を 51 mg 回収)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.92 (s, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.32 (t, 1 H,  $J = 7.7$  Hz), 7.27 (m, 1 H), 7.23 (t, 1 H,  $J = 1.8$  Hz), 7.07 (m, 1 H), 7.02 (d, 1 H,  $J = 1.8$  Hz), 3.37 (s, 3 H), 1.31 (s, 18 H).

化合物 XI-4 65 mg (0.20 mmol)、2,4-チアゾリジンジオン 23 mg (0.20 mmol) を無水トルエン 3 ml に懸濁した。ピペリジン 5.1 mg (0.060 mmol)、酢酸 3.6 mg (0.060 mmol) を無水トルエン 0.6 ml に溶解した溶液を加え  $120^\circ\text{C}$  で 3.5 時間還流した。反応液を氷水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗い、 $\text{MgSO}_4$  で脱水、溶媒を濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) で精製して、TZ317 を 88 mg (定量的) 得た。

TZ317 : Yellow needles (酢酸エチル / n-ヘキサン); mp  $234^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.41 (br s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.22-7.57 (m, 2 H), 7.01 (d, 2 H,  $J = 1.5$  Hz), 6.89 (dd, 2 H,  $J = 8.1, 2.2$  Hz), 6.83 (t, 1 H,  $J = 1.6$  Hz), 3.35 (s, 3 H), 1.32 (s, 18 H); Anal. Calcd. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ , C: 71.06%, H: 7.16%, N: 6.63%; Found C: 70.88 %, H: 7.09 %, N: 6.36 %.

## 例 31 : TZ321 の合成



2-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチルナフタレン(XII-1) 1.50 g (7.39 mmol)、4-ヨード安息香酸エチル 1.70 g (6.16 mmol)、tert-BuONa 0.83 g (8.62 mmol) を無水トルエン 30 ml に溶かし、アルゴン置換下、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) 138 mg (0.15 mmol) 及び(R)-BINAP 210 mg (0.33 mmol) をこの混合物に加えて 80℃で撹拌した。1 時間後、反応液を室温まで冷やし、エーテルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄した。MgSO<sub>4</sub> で脱水、濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:8)で精製して、化合物 XII-2 を 1.38 g (64%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.90 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.26 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.10 (d, 1 H, J = 2.5 Hz), 6.96 (dd, 1 H, J = 8.4, 2.6 Hz), 6.93 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 4.33 (q, 2 H, J = 7.0 Hz), 1.69 (s, 4 H), 1.37 (t, 3 H, J = 7.0 Hz), 1.28 (s, 6 H), 1.27 (s, 6 H)。

化合物 XII-2 1.95 g (5.56 mmol) を無水ピリジン 10 ml に溶かし、アセチルクロライド 523 mg (6.67 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。氷水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を希塩酸、食塩水で洗浄した。MgSO<sub>4</sub> で脱水、濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 3）で精製して化合物 XII-3 を 1.34 g (61.5%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.00 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.32 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.31 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 7.14 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 6.95 (dd, 1 H, J = 8.4, 2.2 Hz), 4.35 (q, 2 H, J = 6.9 Hz), 2.05 (s, 3 H), 1.69 (s, 4 H), 1.37 (t, 3 H, J = 6.9 Hz), 1.28 (s, 6 H), 1.24 (s, 6 H).

化合物 XII-3 1.34 g (3.41 mmol) を THF 6 ml に溶かし、-78 °C にて DIBAL 10.2 ml (1.0 M トルエン溶液、10.2 mmol) を徐々に加えた。1 時間後、1 N 塩酸に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を MgSO<sub>4</sub> で脱水、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 2）で精製して、化合物 XII-4 を 621 mg (59%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.24 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.03 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 7.00 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 6.89 (dd, 1 H, J = 8.4, 2.2 Hz), 4.60 (s, 2 H), 1.68 (s, 4 H), 1.27 (s, 6 H), 1.26 (s, 6 H).

化合物 XII-4 615 mg (2.0 mmol) をメタノールフリー塩化メチレン 8 ml に溶かし、活性 MnO<sub>2</sub> 2.05 g (85 %、20.0 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液を濾過した後、濾液を濃縮、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 4）で精製して化合物 XII-5 を 271 mg (44%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.78 (s, 1 H), 7.73 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.29 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 7.11 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 6.99 (m, 3 H), 1.70 (s, 4 H), 1.29 (s, 6 H), 1.28 (s, 6 H).

化合物 XII-5 150 mg (0.49 mmol) および 2,4-チアゾリジンジオン 63 mg (0.54 mmol) を無水トルエン 6 ml に懸濁し、ピペリジン 12.7 mg (0.15 mmol) と酢酸 8.9 mg (0.15 mmol) を無水トルエン 1.5 ml に溶解した溶液を加えて 120 °C

にて 30 分還流した。反応液を氷水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗い、 $\text{MgSO}_4$  で脱水、濃縮して TZ321 を 178 mg (90%) 得た。

TZ321 : Orange needles (酢酸エチル/*n*-ヘキサン); mp 297 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 30°C) 8.69 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.42 (d, 2 H,  $J = 8.8$  Hz), 7.26 (d, 1 H,  $J = 8.8$  Hz), 7.07 (d, 1 H,  $J = 2.6$  Hz), 7.06 (d, 2 H,  $J = 8.4$  Hz), 6.98 (dd, 1 H,  $J = 8.4, 2.6$  Hz), 1.64 (s, 4 H), 1.24 (s, 6H), 1.24 (s, 6 H), Anal. Calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ , C: 70.91 %, H: 6.45 %, N: 6.89 %; Found, C: 71.06 %, H: 6.42 %, N: 6.88 %.

#### 例 32 : TZ325 の合成

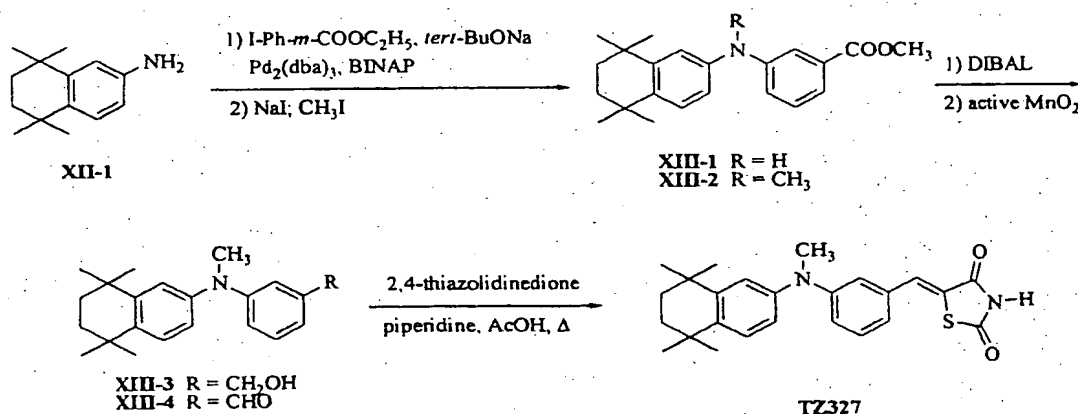
$\text{NaH}$  20 mg (60%, 0.49 mmol) を少量の *n*-ヘキサンで洗い、DMF 1 ml に懸濁した。この懸濁液に化合物 XII-5 100 mg (0.33 mmol) を 4 ml の DMF に溶かして加え、室温で 20 分攪拌した。この混合物に  $\text{CH}_3\text{I}$  0.08 ml (1.28 mmol) を加え、30 分攪拌した。DMF を減圧留去し、残渣に水を加えて塩化メチレンで抽出した。有機層を食塩水で洗い、 $\text{MgSO}_4$  で脱水、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 5) で精製して、化合物 XII-6 を 80 mg (76.5%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.75 (s, 1 H), 7.68 (d, 2 H,  $J = 9.2$  Hz), 7.34 (d, 1 H,  $J = 8.4$  Hz), 7.14 (d, 1 H,  $J = 2.2$  Hz), 6.96 (dd, 1 H,  $J = 8.4, 2.2$  Hz), 6.76 (d, 2 H,  $J = 9.2$  Hz), 3.37 (s, 3 H), 1.71 (s, 4 H), 1.31 (s, 6 H), 1.26 (s, 6 H).

化合物 XII-6 75 mg (0.23 mmol)、2,4-チアゾリジンジオン 30 mg (0.26 mmol) を無水トルエン 4 ml に懸濁し、ピペリジン 6.0 mg (0.07 mmol) と酢酸 12 mg (0.07 mmol) を無水トルエン 0.75 ml に溶解した溶液を加えて 120°C にて還流した。30 分後、反応液を氷水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗い、 $\text{MgSO}_4$  で脱水、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 2) で精製して、TZ325 を 105 mg (定量的) 得た。

TZ325 : Yellow powder (酢酸エチル/n-ヘキサン); mp 238 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.29 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.33 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.33' (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 7.13 (d, 1 H, J = 2.6 Hz), 6.95 (dd, 1 H, J = 8.4, 2.6 Hz), 6.79 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 3.36 (s, 3 H), 1.71 (s, 4 H), 1.31 (s, 6 H), 1.26 (s, 6 H), Anal. Calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, C: 71.40 %, H: 6.71 %, N: 6.66 %; Found, C: 71.51 %, H: 6.70 %, N: 6.60 %.

### 例 33 : TZ327 の合成



3-ヨード安息香酸メチル 1.24 g (4.73 mmol)、5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフチルアミン 1.03 g (5.07 mmol)、tert-BuONa 571 mg (5.92 mmol) を無水トルエン 30 ml に溶かし、アルゴン置換下、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) 117 mg (0.13 mmol)、(R)-BINAP 177 mg (0.28 mmol) を入れ、80℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷やし、エーテルで抽出した。有機層を食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub>で脱水、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:8)で精製して、化合物 XIII-1 を 877 mg (55%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.70 (t, 1 H, 2.0 Hz), 7.50 (d, 1 H, J = 7.7 Hz),

7.28 (t, 1 H,  $J = 7.9$  Hz), 7.23 (d, 1 H,  $J = 8.4$  Hz), 7.17 (dd, 1 H,  $J = 8.1, 1.5$  Hz), 7.06 (d, 1 H,  $J = 2.2$  Hz), 6.90 (dd, 1 H,  $J = 8.4, 2.2$  Hz), 3.89 (s, 3 H), 1.69 (s, 4 H), 1.28 (s, 6 H), 1.27 (s, 6 H).

NaH 72 mg (60%, 1.78 mmol)を *n*-ヘキサンで洗い乾燥、DMF 1 ml に懸濁し、化合物 XIII-1 400 mg (1.19 mmol)を DMF 10 ml に溶かして加え、室温で攪拌した。20 分後、ヨウ化メチル 0.28 ml (4.50 mmol)を加え、40 分攪拌した。DMF を留去し、水を加え塩化メチレンで抽出した。有機層を食塩水で洗い、溶媒留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 8) で精製して、化合物 XIII-2 を 371.5 mg (94.5 %) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.60 (t, 1 H, 2.0 Hz), 7.47 (d, 1 H, 7.7 Hz), 7.25 (d, 1 H, 8.4 Hz), 7.22 (d, 1 H, 7.7 Hz), 7.08 (d, 1 H, 2.6 Hz), 7.05 (dd, 1 H, 8.4, 2.7 Hz), 6.88 (dd, 1 H, 8.4 Hz, 2.6 Hz), 3.88 (s, 3 H), 3.33 (s, 3 H), 1.68 (s, 4 H), 1.29 (s, 6 H), 1.24 (s, 6 H).

化合物 XIII-2 570 mg (1.62 mmol)をアルゴン置換下で THF 7 ml に溶解し、この溶液を  $-78^\circ\text{C}$  にて攪拌しながら DIBAL 4.87 ml (1 M トルエン溶液、4.87 mmol) を徐々に滴下した。30 分後、反応液を 2 N 塩酸に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を 2 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で洗い、 $\text{MgSO}_4$  で脱水、濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 4 ついで 1 : 3) で精製して、化合物 XIII-3 を 500 mg (91%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.23 (d, 1 H, 8.3 Hz), 7.19 (d, 1 H, 8.1 Hz), 7.06 (d, 1 H, 2.6 Hz), 6.94 (br, 1 H), 6.88 (dd, 1 H, 8.4, 2.2 Hz), 6.84 (m, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 3.31 (s, 3 H), 1.68 (s, 4 H), 1.29 (s, 6 H), 1.24 (s, 6 H).

化合物 XIII-3 100 mg (0.30 mmol)をメタノールフリー塩化メチレン 4 ml に溶かし、活性  $\text{MnO}_2$  303 mg (85 %, 2.97 mmol)を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 9) で精製して、化合物 XIII-4 を 71.6 mg (72 %) 得た。



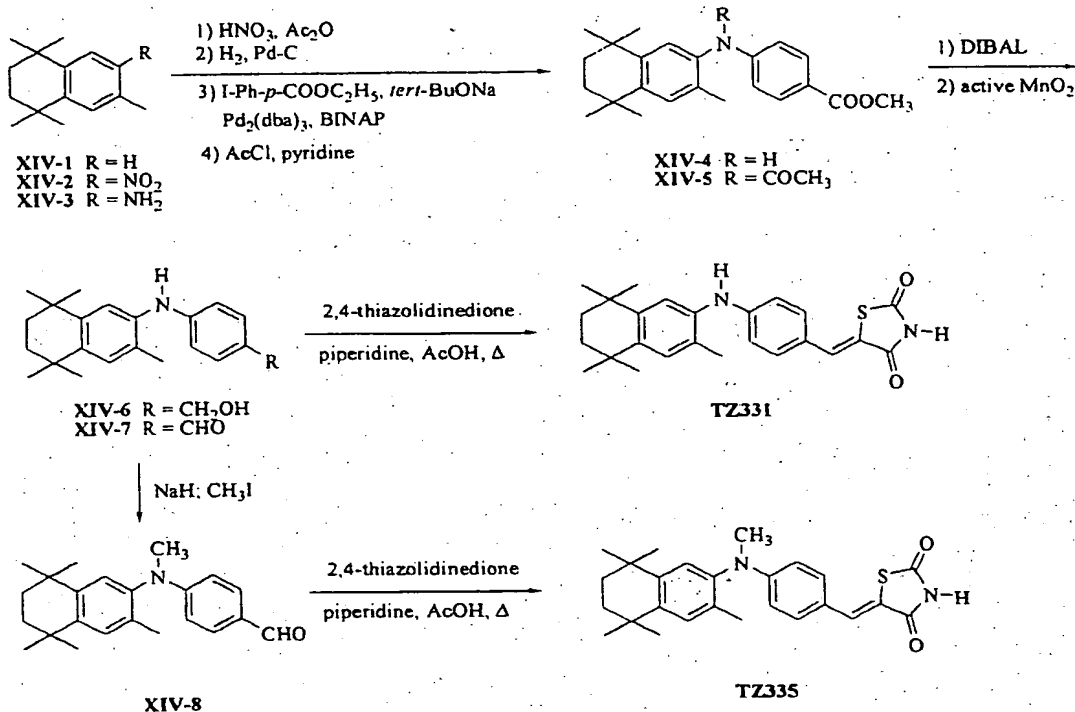
得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.92 (s, 1 H), 7.27–7.38 (m, 4 H), 7.10 (d, 1 H, 2.6 Hz), 7.06–7.09 (m, 1 H), 6.92 (dd, 1 H, 8.4, 2.2 Hz), 3.34 (s, 3 H), 1.69 (s, 4 H), 1.30 (s, 6 H), 1.24 (s, 6 H).

化合物 XIII-4 220 mg (0.66 mmol)、2,4-チアゾリジンジオン 84 mg (0.72 mmol) を無水トルエン 6 ml に懸濁し、ピペリジン 17 mg (0.20 mmol) と酢酸 12 mg (0.20 mmol) を無水トルエン 2 ml に溶解した溶液を加えて 120℃にて1時間還流した。反応液を氷水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) で精製して、TZ327 を 312 mg (定量的) 得た。

TZ327 : Orange prisms (酢酸エチル/n-ヘキサン); mp 196 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.39 (s, 3 H) 7.76 (s, 3 H) 7.31 (d, 1 H, 8.4 Hz) 7.27 (d, 1H, 8.4 Hz) 7.10 (d, 1 H, 2.2 Hz) 6.92 (dd, 1 H, 8.4 Hz, 2.2 Hz) 6.89 (d, 2 H, 7.0 Hz) 6.83 (t, 1 H, 2.0 Hz) 3.32 (s, 3 H) 1.71 (s, 4 H) 1.31 (s, 6 H) 1.26 (s, 6 H); Anal. Calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, C: 71.40 %, H: 6.71 %, N: 6.66 %; Found, C: 71.15 %, H: 6.61 %, N: 6.44 %.

## 例 34 : TZ331 の合成



1,2,3,4-テトラヒドロ-1,1,4,4,6-ペンタメチルナフタレン 2.69 g (13.3 mmol) を無水酢酸 20 ml に溶かして 0 °C に冷却した。この溶液に 61 % 硝酸 0.74 ml (16.0 mmol) を徐々に加えた。2 時間後、反応液を氷水にあげ、水酸化ナトリウムで中和した後、エーテルで抽出した。有機層を食塩水で振り、 $\text{MgSO}_4$  で脱水後、濃縮して、化合物 XIV-2 を 3.03 g (92%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.96 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 2.56 (s, 3 H), 1.70 (s, 4 H), 1.30 (s, 6 H), 1.29 (s, 6 H)。

化合物 XIV-2 3.02 g (12.2 mmol) を酢酸エチル 20 ml、エタノール 30 ml に溶かし、 $\text{Pd/C}$  400 mg を加えて室温で接触水素還元。6.5 時間後、触媒を濾過して除き、濾液を濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル :  $n$ -ヘキサン = 1 : 4) で精製して、化合物 XIV-3 を 1.48 g (56%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.97 (s, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 3.45 (br s, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 1.64 (s, 4 H), 1.24 (s, 6 H), 1.24 (s, 6 H).

4-ヨード安息香酸メチル 3.82 g (13.8 mmol)、化合物 XIV-3 3.00 g (13.8 mmol) および tert-BuONa 1.55 g (16.1 mmol) を無水トルエン 30 ml に溶かし、アルゴン置換下、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム(0) 320 mg (0.35 mmol)、(R)-BINAP 480 mg (0.77 mmol) を加えて 100 °C で 3 時間攪拌した。反応液を室温まで冷やし、エーテルで抽出した。有機層を食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水、濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 10) で精製して、化合物 XIV-4 を 2.04 g (40 %) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.32 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.68 (s, 4 H), 1.37 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.29 (s, 6 H), 1.24 (s, 6 H).

化合物 XIV-4 2.03 g (5.56 mmol) を無水ベンゼン 30 ml に溶かし、アセチルクロライド 524 mg (6.67 mmol)、無水ピリジン 1 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液にアセチルクロライド 0.20 ml を追加し、50 °C で 4 時間、更に 60 °C で 23 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 2 N 塩酸および食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 4) で精製して、化合物 XIV-5 を 1.66 g (62 %) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.17 (s, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 4.34 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 1.97 (s, 3 H), 1.69 (s, 4 H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.29 (s, 6 H), 1.26 (s, 6 H).

化合物 XIV-5 1.62 g (3.98 mmol) をアルゴン置換下で THF 10 ml に溶解し、この溶液を -78 °C にて攪拌しながら DIBAL 11.9 ml (1 M トルエン溶液、11.9 mmol) をゆっくり滴下した。30 分後、反応液を 2 N 塩酸に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水、濃縮後、シリカゲルカラムクロ

マトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:2) で精製して、化合物 XIV-6 を 0.99 g (77 %) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 5.33 (s, 1 H), 4.60 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.67 (s, 4 H), 1.51 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 1.28 (s, 6 H) 1.22 (s, 6 H).

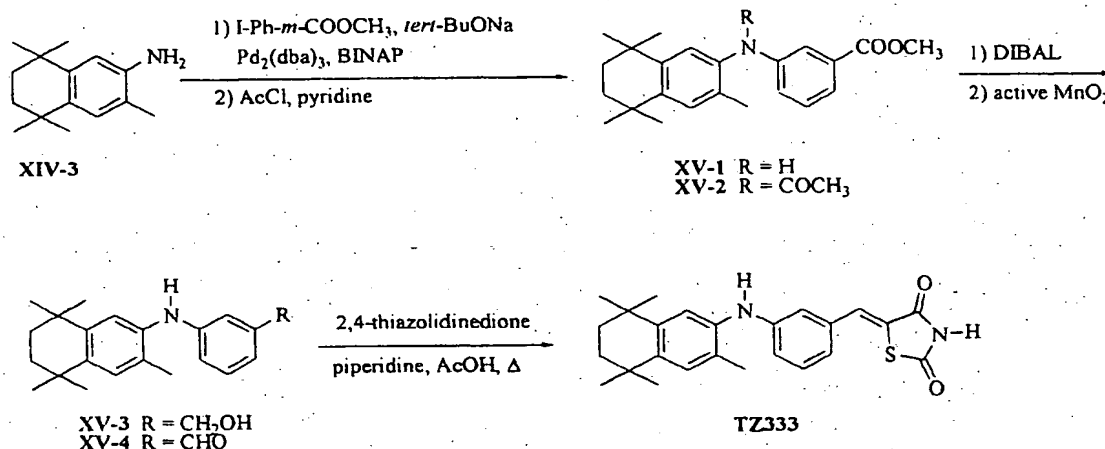
化合物 XIV-6 985 mg (3.05 mmol) をメタノールフリー塩化メチレン 14 ml に溶かし、活性 MnO<sub>2</sub> 3.11 g (85 %、30.5 mmol) を加え、室温で 22 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:4) で精製して、化合物 XIV-6 を 297 mg (30 %、原料回収 282 mg) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.76 (s, 1 H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 5.80 (s, 1 H), 2.05 (s, 3 H), 1.69 (s, 4 H), 1.30 (s, 6 H), 1.25 (s, 6 H).

化合物 XIV-6 70 mg (0.22 mmol)、2,4-チアゾリジンジオン 25.5 mg (0.22 mmol) を無水トルエン 4 ml に懸濁し、ピペリジン 5.6 mg (0.065 mmol) と酢酸 3.9 mg (0.065 mmol) を無水トルエン 0.67 ml に溶解した溶液を加えて 120℃にて 7 時間還流した。反応液を氷水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を、食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:2) で精製して、TZ331 を 72.5 mg (79 %) 得た。

TZ331 : Yellow needles (塩化メチレン/n-ヘキサン); mp 284 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.31 (br s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 5.74 (s, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 1.69 (s, 4 H), 1.29 (s, 6 H), 1.25 (s, 6 H); Anal. Calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, C: 71.40 %, H: 6.71 %, N: 6.66 %.

## 例 35 : TZ333 の合成



3-ヨード安息香酸メチル 1.77 g (6.77 mmol)、化合物 XIV-3 1.47 g (6.77 mmol) および *tert*-BuONa 763 mg (7.91 mmol) を無水トルエン 15 ml に溶かし、アルゴン置換下、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム(0) 122 mg (0.14 mmol)、(R)-BINAP 187 mg (0.30 mmol) を加えて 100 °C で 2.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷やし、エーテルで抽出した。有機層を食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 8) で精製して、化合物 XV-1 を 1.45 g (61 %) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.59 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.48 (td, J = 7.7, 1.2 Hz, 1 H), 7.27 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.04 (m, 1 H), 5.42 (br s, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 1.68 (s, 4 H), 1.29 (s, 6 H), 1.24 (s, 6 H).

化合物 XV-1 1.44 g (4.10 mmol) を無水ベンゼン 16 ml に溶かし、アセチルクロライド 386 mg (4.92 mmol)、無水ピリジン 1 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液にアセチルクロライド 0.20 ml を追加し、50℃で 4 時間、更に 70℃で 6 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 2 N 塩酸および食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) で精製して、化合物 XV-2 を 1.37 g (85 %) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.00 (s, 1 H), 7.82 (br d, 1 H), 7.45 (td, J = 8.0, 2.2 Hz, 1 H), 7.37 (bt, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.19 (br s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.96 (s, 3 H), 1.69 (s, 4 H), 1.27 (s, 12 H).

化合物 XV-2 1.37 g (3.49 mmol) をアルゴン置換下、THF 8 ml にとかし、-78 °C にて攪拌しながら DIBAL 10.5 ml (1 M トルエン溶液、10.5 mmol) をゆっくり滴下した。30 分後、反応液を 2 N 塩酸に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を 2 N 塩酸および食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) で精製して、化合物 XV-3 を 0.91 g (81 %) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.21 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.82 (m, 2 H), 5.35 (br s, 1 H), 4.62 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.68 (s, 4 H), 1.59 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 1.28 (s, 6 H), 1.23 (s, 6 H).

化合物 XV-3 900 mg (2.79 mmol) をメタノールフリー塩化メチレン 12 ml に溶かし、活性 MnO<sub>2</sub> 2.86 g (85 %、27.9 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 8) で精製して、化合物 XV-4 を 119 mg (13 %) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.92 (s, 1 H), 7.37 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.31 (m, 2 H), 7.18 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.09 (m, 1 H), 5.48 (br s, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 1.68 (s, 4 H), 1.29 (s, 6 H), 1.24 (s, 6 H).

化合物 XV-4 115 mg (0.36 mmol)、2,4-チアゾリジンジオン 84 mg (0.72 mmol) を無水トルエン 8 ml に懸濁し、ピペリジン 9.2 mg (0.11 mmol) と酢酸 6.4 mg (0.11 mmol) を無水トルエン 1.1 ml に溶解した溶液を加えて 120 °C にて 7 時間還流した。反応液を氷水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 8) で精製して、化合物 XV-5 を 115 mg (13 %) 得た。

ル：n-ヘキサン＝ 1：2)で精製して、TZ333 を 138 mg (92 %)得た。

TZ333 : Yellow needles (酢酸エチル／n-ヘキサン); mp 223 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.29 (br s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.30 (t, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 6.93 (m, 2 H), 6.81 (m, 1 H), 5.43 (s, 1H), 2.19 (s, 3 H), 1.69 (s, 4 H), 1.30 (s, 6 H), 1.24 (s, 6 H); Anal. Calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, C: 71.40 %, H: 6.71 %, N: 6.66 %; Found, C: 71.20%, H: 6.76 %, N: 6.65 %.

#### 例 36 : TZ335 の合成

NaH 40 mg (60%、1.01 mmol)を少量の n-ヘキサンで洗い、DMF 1 ml に懸濁した。この懸濁液に XIV-7 216 mg (0.67 mmol)を 6 ml の DMF に溶かして加え、室温で 20 分攪拌した。反応液に CH<sub>3</sub>I 0.08 ml (1.35 mmol)を加え、30 分攪拌した。DMF を減圧留去し、水を加えて塩化メチレンで抽出した。有機層を食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：n-ヘキサン＝ 1：4)で精製して、XIV-8 を 140 mg (62 %)得た。

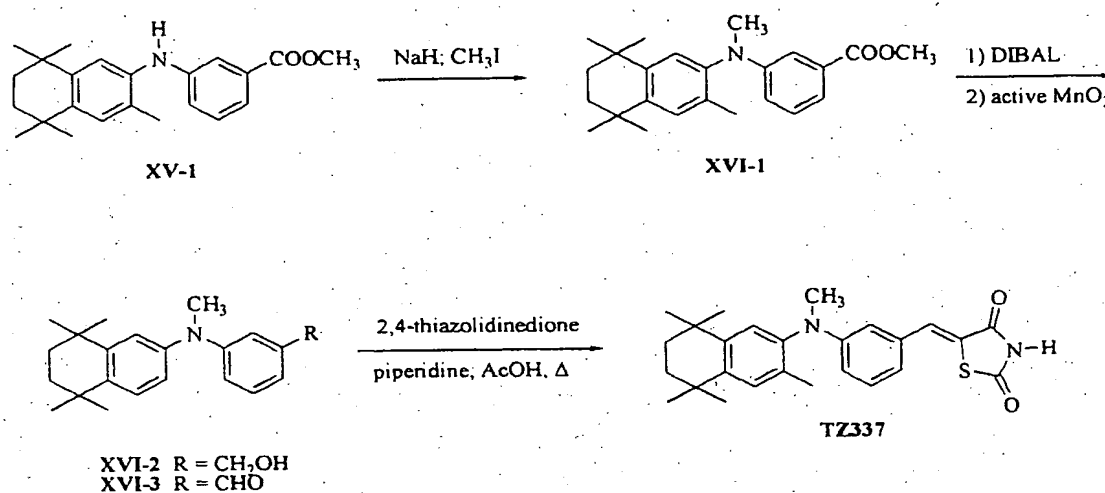
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.73 (s, 1 H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.54 (br s, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 2.04 (s, 3 H), 1.69 (s, 4 H), 1.31 (s, 6 H), 1.23 (s, 6 H).

XIV-8 130 mg (0.39 mmol)、2,4-チアソリジンジオン 45 mg (0.39 mmol)を無水トルエン 6 ml に懸濁し、ピペリジン 9.9 mg (0.12 mmol)と酢酸 7 mg (0.12 mmol)を無水トルエン 1.2 ml に溶解した溶液を加えて 120°Cにて還流した。6 時間後、反応液を氷水に注ぎ込み、塩化メチレンで抽出した。有機層を食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で脱水、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：n-ヘキサン＝ 1：3)で精製して、TZ335 を 145 mg (86 %)得た。

TZ335 : Yellow powder (塩化メチレン／メタノール); mp >300 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C) 12.30 (br s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 6.53 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 3.29 (s, 3 H), 1.99 (s, 3 H), 1.65 (s, 4 H), 1.27 (s, 6 H), 1.21 (s, 6 H), Anal. Calcd.

for  $C_{26}H_{30}N_2O_2S$ , C: 71.86 %, H: 6.96 %, N: 6.45 %; Found, C: 71.60 %, H: 6.99 %, N: 6.67 %.

例 37 : TZ337 の合成



NaH 146 mg (60%、3.65 mmol)を少量の *n*-ヘキサンで洗い、DMF 1 ml に懸濁した。この懸濁液に XV-1 855 mg (2.44 mmol)を 12 ml の DMF に溶かして加え、室温で 20 分攪拌した。反応液に  $\text{CH}_3\text{I}$  0.30 ml (4.87 mmol)を加え、1 時間攪拌した。DMF を減圧留去し、水を加えて塩化メチレンで抽出した。有機層を食塩水で洗い、 $\text{MgSO}_4$  で脱水、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：*n*-ヘキサン = 1 : 10）で精製して、XVI-1 を 788.5 mg (89 %)得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.34 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.16 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.59 (dd,  $J = 7.4, 1.8$  Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.25 (s, 3 H), 2.04 (s, 3 H), 1.68 (s, 4 H), 1.30 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H)。

XVI-1 750 mg (2.05 mmol) をアルゴン置換下、THF 7 ml にとかし、 $-78^\circ\text{C}$  にて攪拌しながら DIBAL 6.16 ml (1 M トルエン溶液、6.16 mmol)を徐々に滴下し



た。30 分後、反応液を 2 N 塩酸に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗い、 $\text{MgSO}_4$  で脱水、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン = 1：2）で精製して、XVI-2 を 616 mg (89%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.16 (s, 1 H), 7.14 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.68 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 6.58 (s, 1H), 6.41 (dd,  $J = 8.1, 2.2$  Hz, 1 H), 4.60 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2 H), 3.22 (s, 3 H), 2.06 (s, 3 H), 1.68 (s, 4 H), 1.52 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1 H), 1.30 (s, 6 H), 1.21 (s, 6 H).

XVI-2 610 mg (1.81 mmol) をメタノールフリー塩化メチレン 8 ml に溶かし、活性  $\text{MnO}_2$  1.85 g (85%, 18.1 mmol) を加え、室温で 30 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン = 1：10）で精製して、XV-3 を 423 mg (70%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.91 (s, 1 H), 7.28 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 7.18 (m, 2 H), 7.07 (m, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.69 (dd,  $J = 8.4, 2.6$  Hz, 1 H), 3.26 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 1.69 (s, 4 H), 1.31 (s, 6 H), 1.22 (s, 6 H).

XV-3 415 mg (1.24 mmol)、2,4-チアゾリジンジオン 145 mg (1.42 mmol) を無水トルエン 10 ml に懸濁し、ピペリジン 32 mg (0.37 mmol) と酢酸 22 mg (0.37 mmol) を無水トルエン 4 ml に溶解した溶液を加えて  $120^\circ\text{C}$  にて還流した。6 時間後、反応液を氷水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗い、 $\text{MgSO}_4$  で脱水、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン = 1：3）で精製して、TZ337 を 504 mg (94 %) 得た。

TZ337 : Orange crystals (酢酸エチル/n-ヘキサン); mp  $219^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.22 (br s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.27 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.80 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 6.64 (dd,  $J = 8.0, 2.2$  Hz, 1H), 6.48 (s, 1 H), 3.26 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 1.70 (s, 4 H), 1.32 (s, 6 H), 1.24 (s, 6 H); Anal. Calcd. for  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ , C: 71.86 %, H: 6.96%, N: 6.45 %; Found, C: 71.65 %, H: 7.16 %, N: 6.75 %.

## 例 38 : 試験例

本発明の各化合物を用いて、単独での細胞分化誘導作用および共存するレチノイドの細胞分化誘導作用に対する効果を検討した。比較および共存させるレチノイドとして Am80 [4-[(5,6,7,8- テトラヒドロ-5,5,8,8- テトラメチル-2- ナフタレニル) カルバモイル] 安息香酸を用いた。前骨髄球性白血病細胞株 HL-60 を用いて、顆粒球系への分化を、形態変化およびニトロブルーテトラゾリウム (NBT) の還元能測定により判定した。以下の表に示した分化した細胞の割合 (%) は NBT 還元能から算出したものである。

(A) 各化合物単独の濃度依存的分化誘導能および  $1 \times 10^{-9}$  M Am80 の分化誘導能に対する濃度依存的効果を測定した。TZ91 および TZ181 は単独でも細胞分化誘導活性を示し、さらに細胞分化誘導活性を示さない濃度において共存する Am80 の活性を増強していた。また、TZ201 はそれ自身では活性を持たないが、共存する Am80 の活性を抑制していた。

表 1

| 化合物   | 化合物単独での分化誘導した細胞の割合 (%) |     |     |     |      | 1×10 <sup>-9</sup> M Am80 と共存した場合の分化誘導した細胞の割合 (%) |    |    |    |  |
|-------|------------------------|-----|-----|-----|------|---|----|----|----|--|
|       | 濃 度                    |     |     |     |      | 濃 度   |    |    |    |  |
|       | -9                     | -8  | -7  | -6  | none | -9  | -8 | -7 | -6 |  |
| TZ91  | 1.2                    | 0.8 | 7   | 87  | 49   | 58  | 62 | 87 | -  |  |
| TZ181 | -                      | 1   | 7   | 54  | 37   | -   | 53 | 58 | 6  |  |
| TZ201 | -                      | 0.3 | 0.7 | 0.3 | 48   | -   | 64 | 53 | 5  |  |

(B) 各化合物単独の濃度依存的分化誘導能および  $1 \times 10^{-10}$  M Am80 の分化誘導能に対する濃度依存的効果を測定した。TZ151 は単独でも細胞分化誘導活性を示し、さらに細胞分化誘導活性を示さない濃度において共存する Am80 の活性を増強していた。また、TZ161 および TZ191 はそれ自身では活性を持たないが、共存する Am80 の活性を増強しており、高濃度 ( $1 \times 10^{-6}$  M) では抑制的に作用していた。

表 2

| 化合物   | 化合物単独での分化誘導した<br>細胞の割合 (%) |     |     | 1 × 10 <sup>-10</sup> M Am80 と共存した場合の<br>分化誘導した細胞の割合 (%) |    |    |     |
|-------|----------------------------|-----|-----|--|----|----|-----|
|       | 濃 度                        |     |     | 濃 度  |    |    |     |
|       | -8                         | -7  | -6  | none   | -8 | -7 | -6  |
| TZ151 | 3                          | 4.4 | 78  | 4  | 12 | 43 | 83  |
| TZ161 | 3.5                        | 1.8 | 3.6 | 4  | 12 | 25 | 3.8 |
| TZ191 | 3.6                        | 3.5 | 4.1 | 11   | 63 | 75 | 28  |

(C) 各化合物単独の濃度依存的分化誘導能および 3 × 10<sup>-9</sup> M Am80 の分化誘導能に対する濃度依存的効果を測定した。上記 5 化合物のうち TZ241 以外の化合物は単独でも細胞分化誘導活性を示し、さらに 5 つ全ての化合物について細胞分化誘導活性を示さない濃度で共存する Am80 の活性増強が認められた。

表 3

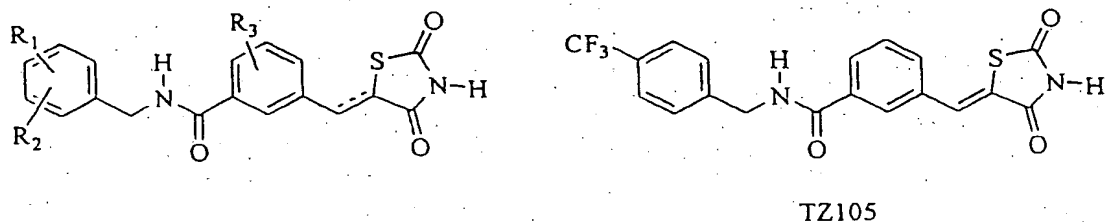
| 化合物   | 化合物単独での分化誘導した<br>細胞の割合 (%) |     |    | 3 × 10 <sup>-9</sup> M Am80 と共存した場合の<br>分化誘導した細胞の割合 (%) |    |    |    |
|-------|----------------------------|-----|----|---|----|----|----|
|       | 濃 度                        |     |    | 濃 度   |    |    |    |
|       | -8                         | -7  | -6 | none  | -8 | -7 | -6 |
| TZ221 | 1.4                        | 2   | 51 | 44  | 54 | 67 | 82 |
| TZ241 | 2.8                        | 6.4 | 89 | 44  | 76 | 84 | 92 |
| TZ245 | 3.8                        | 3   | 11 | 44  | 86 | 89 | 88 |
| TZ321 | 1.2                        | 1.1 | 28 | 51  | 55 | 83 | 88 |
| TZ325 | 2.2                        | 21  | 87 | 51  | 72 | 83 | 79 |

(D) 各化合物の濃度を 1 × 10<sup>-6</sup> M に固定して、レチノイド (Am80) の濃度依存的分化誘導能に対する効果を測定した。上記 4 化合物は単独では細胞分化誘導活性を示さず、共存する Am80 の活性を抑制していた。

表 4

| 化合物   | 共存レチノイド (濃度) |          |            |           |
|-------|--------------|----------|------------|-----------|
|       | none         | Am80(-9) | Am80(-9.5) | Am80(-10) |
| none  | 1.5          | 80       | 53         | 8.5       |
| TZ223 | 4.4          | 62       | 22         | 5         |
| TZ227 | 5.3          | 11.7     | 5.5        | 7         |
| TZ243 | 4.2          | 77       | 35         | 5         |
| TZ247 | 7            | 10       | 5.8        | 6.4       |

(E) 特開平 9-48771 には、下記一般式で示される N-ベンジルジオキソチアゾリ  
 ジルベンズアミド誘導体がインスリン抵抗性改善作用を有することが示されてい  
 る。そこで、比較のために N-ベンジル誘導体として TZ105 を合成し、レチノイ  
 ド活性の有無を検討した。



II-2 (例 4 参照) 150 mg (0.60 mmol) を無水ベンゼン 12 ml に懸濁し、 $\text{SOCl}_2$  358 mg (3.01 mmol) を加えて 14 時間還流した。 $\text{SOCl}_2$  を留去した後、残渣を無水ベンゼン 10 ml に懸濁し、4-トリフルオロベンジルアミン 106 mg (0.60 mmol)、無水ピリジン 1 ml を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応液に氷を浮かべた 2 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗い、 $\text{MgSO}_4$  で脱水、濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン = 3:2) で精製して TZ105 を 128 mg (52 %) 得た。

TZ105 : Colorless needles (酢酸エチル/n-ヘキサン); mp 204 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 30 °C) 9.23 (t, 1 H,  $J = 5.9$  Hz), 8.10 (s, 1 H), 7.97 (d, 1

H,  $J = 8.7$  Hz), 7.83 (s, 1 H), 7.76 (d, 1 H,  $J = 8.7$  Hz), 7.70 (d, 2 H,  $J = 8.1$  Hz), 7.65 (t, 1 H,  $J = 7.7$  Hz), 7.55 (d, 2 H,  $J = 8.0$  Hz), 4.59 (d, 2 H,  $J = 5.9$  Hz); Anal. Calcd. for  $C_{19}H_{13}N_2O_3SF_3$ , C: 56.16 %, H: 3.22 %, N: 6.89 %, Found C: 56.36 %, H: 3.04 %, N: 6.98 %.

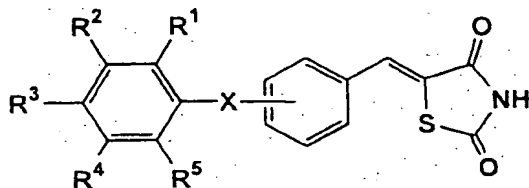
前述した HL-60 細胞を用いた検定系において、TZ105 は全く分化誘導活性を示さず、また、共存するレチノイド Am80 の作用にも影響を及ぼさなかった。従って、N-ベンジル体ではレチノイドもしくはレチノイド制御作用は発揮されず、この骨格においては TZ185 等のように窒素原子上の芳香環の存在が必須であると考えられる。

#### 産業上の利用可能性

本発明の化合物は、レチノイドレセプターに作用してレチノイド様作用やその調節作用（レチノイドの作用増強又は作用抑制）などを発揮するので、例えば癌、糖尿病、動脈硬化症、骨疾患、リウマチ、又は免疫性疾患などの疾患の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用である。

## 請求の範囲

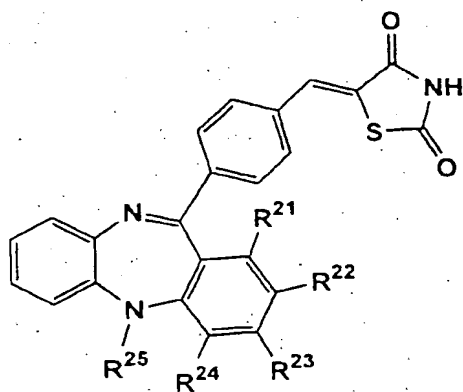
## 1. 下記の一般式(I):



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び  $R^5$  はそれぞれ独立に水素原子又は低級アルキル基を示し、それらのうちの隣接する2つの基は一緒になってそれらが結合するフェニル環上の炭素原子とともに1又は2以上アルキル基を有することもある5員環又は6員環を形成してもよく；Xは $-C(R^6)=CH-$ 、 $-CH=C(R^7)-$ 、 $-N(R^8)-CO-$ 、 $-CO-N(R^9)-$ 、 $-C(=CHR^{10})-$ 、 $-CO-$ 、又は $-NR^{11}-$ で表される基（式中、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、及び  $R^{11}$  はそれぞれ独立に水素原子又は低級アルキル基を示す）を示す〕

で表される化合物；若しくは

下記の一般式(II)：



〔式中、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、及び  $R^{24}$  はそれぞれ独立に水素原子又は低級アルキル基を示し、それらのうちの隣接する2つの基は一緒になってそれらが結合するフ

エニル環上の炭素原子とともに1又は2以上のアルキル基を有することもある5員環又は6員環を形成してもよく；R<sup>25</sup>は水素原子又は低級アルキル基を示す]で表される化合物、又はそれらの塩。

2. 請求の範囲第1項に記載の式(I)又は式(II)の化合物及び生理学的に許容されるそれらの塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬。

3. レチノイドレセプター作用剤である請求の範囲第2項に記載の医薬。

4. レチノイドの作用を増強する作用を有する請求の範囲第2項又は第3項に記載の医薬。

5. レチノイドの作用を抑制する作用を有する請求の範囲第2項又は第3項に記載の調節剤。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/05091

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> C07D277/34, 417/10, A61K31/425, 31/55

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> C07D277/34, 417/10, A61K31/425, 31/55

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN), MEDLINE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| A         | WO, 97/11061, A1 (Nikken Chemicals Co., Ltd.),<br>27 March, 1997 (27. 03. 97)<br>& CA, 2233012, A & NO, 9801269, A<br>& AU, 9670015, A1 & JP, 10-59951, A2                            | 1-5                   |
| A         | JP, 7-17854, A (Hoechst Japan Ltd.),<br>20 January, 1995 (20. 01. 95)<br>& EP, 619116, A2 & CA, 2120424, AA<br>& US, 5525618, A & US, 5716995, A<br>& US, 5703128, A & US, 5767146, A | 1-5                   |
| PX        | EBISAWA, M., et al., "NOVEL THIAZOLIDINEDIONE<br>DERIVATIVES WITH RETINOID SYNERGENIC ACTIVITY",<br>Biol. Pharm. Bull., 21(5), May 1998, pp.547-549                                   | 1-4                   |
| PA        |   | 5                     |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
18 January, 1999 (18. 01. 99)

Date of mailing of the international search report  
26 January, 1999 (26. 01. 99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/05091

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Regarding the inventions of claims 1 to 3, compounds represented by the formula (I) include ones having the effect of increasing retinoid actions and ones having the effect of suppressing retinoid actions, whereas compounds represented by the formula (II) are ones having the effect of suppressing retinoid actions. Since the effect of increasing retinoid actions and the effect of suppressing retinoid actions both as the technical feature are contradictory to each other, it is not considered that all of the alternative descriptions disclosed in each of claims 1 to 3 have a common nature or activity. Such being the case, these two inventions are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/5091

Continuation of Box No. II of continuation of first sheet (1)

inventive concept.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 98/05091

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C 07 D 277/34, 417/10,  
A 61 K 31/425, 31/55

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C 07 D 277/34, 417/10,  
A 61 K 31/425, 31/55

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN), MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| A               | WO, 97/11061, A1 (日研化学株式会社),<br>27. 3月. 1997 (27. 03. 97),<br>& CA, 2233012, A,<br>& NO, 9801269, A,<br>& AU, 9670015, A1,<br>& JP, 10-59951, A2 | 1-5              |
| A               | JP, 7-17854, A (ヘキストジャパン株式会社),<br>20. 1月. 1995 (20. 01. 95),<br>& EP, 619116, A2,<br>& CA, 2120424, AA,<br>& US, 5525618, A, & US, 5716995, A,   | 1-5              |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18. 01. 99

国際調査報告の発送日

26.01.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

瀬下 浩一 印

4 C 9736

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |   |                  |
|-----------------------|---|------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
| P X<br>P A            | & US, 5703128, A, & US, 5767146, A<br>EBISAWA, M., et al., 'NOVEL THIAZOLIDINEDIONE DERIVATIVES WITH RETINOID SYNERGENIC ACTIVITY',<br>Biol. Pharm. Bull., 21(5), May 1998, pp. 547-549 | 1 - 4<br>5       |

## 第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

## 第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲 1-3 の発明について、式(I)で表される化合物は、レチノイドの作用を増強する作用を有するものと抑制する作用を有するものを包含し、また、式(II)で表される化合物はレチノイドの作用を抑制する作用を有するものであり、それらの技術的特徴であるレチノイドの作用を増強する作用及び抑制する作用は相反するものであるから、請求の範囲 1-3 において単一の請求の範囲に記載されたすべての択一的記載が共通の性質又は活性を有しているとは認められず、両者は単一の一般的発明概念を形成するように関連している発明に該当しない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。